

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține imipenem monohidrat, echivalent cu 500 mg imipenem și cilastatină sodică, echivalentă cu 500 mg cilastatină.

Excipient cu efect cunoscut

Aproximativ 1,6 mmol (37,6 mg) sodiu / 1 flacon

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imipenem/Cilastatin Noridem 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 intraabdominale complicate
- pneumonii severe, care includ pneumonii nosocomiale și pneumonii asociate ventilației mecanice
- infecții intra- și postpartum
- infecții complicate ale tractului urinar
- infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi

Imipenem/Cilastatin Noridem poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie cu febră despre care se suspectează că este cauzată de o infecție bacteriană.

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

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibiotice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Imipenem/Cilastatin Noridem recomandată reprezintă cantitatea de imipenem/cilastatină care trebuie administrată.

Doza zilnică de imipenem/cilastatină trebuie să se bazeze pe tipul de infecție și să se administreze divizat, în mod egal, luând în considerare gradul de sensibilitate al microorganismului (microorganismelor) și funcția renală a pacientului (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și adolescenți

Pentru pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 90 ml/min), schemele de dozaj recomandate sunt:

500 mg/500 mg la interval de 6 ore SAU

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

Trebuie respectată recomandarea ca în tratamentul infecțiilor despre care se suspectează sau care sunt diagnosticate ca fiind provocate de specii bacteriene mai puțin sensibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și al infecțiilor foarte severe (de exemplu, la pacienții neutropenici cu febră) să fie administrate 1000 mg/1000 mg la fiecare 6 ore.

Este necesară o scădere a dozei atunci când clearance-ul creatininei este < 90 ml/min (vezi tabelul 1).

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

Insuficiență renală

Pentru a determina doza redusă pentru pacienții adulți cu insuficiență renală:

1. Trebuie selectată doza zilnică totală (adică 2000/2000 mg, 3000/3000 mg sau 4000/4000 mg) care în mod uzual este recomandată la pacienții cu funcție renală normală.
2. Din tabelul 1 se selectează schema corespunzătoare cu doză redusă, în funcție de clearance-ul creatininei pacientului. Pentru timpii de perfuzie, vezi „Mod de administrare“.

Tabelul 1

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

Pacienți cu un clearance al creatininei < 15 ml/min

Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze Imipenem/Cilastatin Noridem numai dacă hemodializa este inițiată în decurs de 48 ore.

Pacienți cu hemodializă

Pentru tratamentul pacienților cu un clearance al creatininei < 15 ml/min și cărora li se efectuează dializă, se utilizează doza recomandată pentru pacienții cu un clearance al creatininei cuprins între 15 și 29 ml/min (vezi tabelul 1).

Atât imipenemul, cât și cilastatina sunt eliminate din circulație în timpul hemodializei. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenem/Cilastatin Noridem după hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de hemodializă. Pacienții dializați, în special cei cu afecțiuni de fond ale sistemului

nervos central (SNC), trebuie monitorizați cu atenție; pentru pacienții hemodializați, Imipenem/Cilastatin Noridem este recomandat numai dacă beneficiul depășește riscul potențial de convulsii (vezi pct. 4.4).

Datele existente în prezent nu recomandă utilizarea Imipenem/Cilastatin Noridem la pacienții cu dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

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

Adolescenți și copii cu vârsta ≥ 1 an

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

Trebuie respectată recomandarea ca în tratamentul infecțiilor despre care se suspectează sau care sunt diagnosticate ca fiind provocate de specii bacteriene mai puțin sensibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și al infecțiilor foarte severe (de exemplu, la pacienții neutropenici cu febră) să fie administrate 25 mg/25 mg la fiecare 6 ore.

Copii cu vârsta <1 an

Nu există date clinice suficiente pentru a recomanda scheme de dozaj la copii cu vârsta sub 1 an.

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Nu există date clinice suficiente pentru a recomanda scheme de dozaj la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală (creatininemie > 2 mg/dl). Vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și dizolvarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6.

Fiecare doză ≤ 500 mg/500 mg trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă în decurs de 20 – 30 minute.

Fiecare doză > 500 mg/500 mg trebuie perfuzată în decurs de 40 - 60 minute. La pacienții la care apare greață în timpul perfuziei rata perfuziei trebuie scăzută.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la orice antibiotic carbapenemic.

Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Alegerea Imipenem/Cilastatin Noridem pentru tratamentul unui pacient trebuie să ia în considerare oportunitatea utilizării unui antibiotic carbapenemic pe baza unor factori precum severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice adecvate 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 s-a administrat tratament cu antibiotice beta-lactamice. Aceste reacții prezintă o posibilitate crescută

de apariție la persoane cu istoric de sensibilitate la alergeni multipli. Înainte de a începe tratamentul cu Imipenem/Cilastatin Noridem, trebuie efectuată o anamneză atentă privind reacțiile anterioare de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline, cefalosporine, alte beta-lactamice și alți alergeni (vezi pct. 4.3) Dacă apare o reacție alergică la Imipenem/Cilastatin Noridem, tratamentul trebuie întrerupt imediat. **Reacțiile anafilactice grave necesită tratament de urgență imediat.**

Afectare hepatică

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

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente trebuie să aibă funcția hepatică monitorizată în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină. 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 ale pielii și țesuturilor moi, trebuie manifestată prudență. Utilizarea imipenemului/cilastatinei nu este adecvată pentru tratamentul acestor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care microorganismul patogen este deja diagnosticat și cunoscut ca fiind sensibil sau există o probabilitate foarte mare ca majoritatea microorganismelor patogene să fie sensibile la tratament. Utilizarea concomitentă a unui antibiotic anti-MRSA adecvat poate fi indicată atunci când infecțiile cu MRSA sunt suspectate sau dovedite ca fiind implicate în indicațiile aprobate. Utilizarea concomitentă a unui aminoglicozid poate fi indicată atunci când infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt suspectate sau diagnosticate ca fiind implicate în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).

Interacțiunea cu acidul valproic

Nu se recomandă administrarea concomitentă de imipenem/cilastatină și acid valproic (vezi pct. 4.5).

Clostridioides difficile

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

Meningită

Imipenem/Cilastatin Noridem nu se recomandă pentru tratamentul meningitei.

Insuficiență renală

Imipenemul-cilastatina se acumulează la pacienții cu funcție renală scăzută. Pot apărea reacții adverse ale sistemului nervos central (SNC) dacă doza nu este ajustată corespunzător funcției renale, vezi pct. 4.2 și 4.4 „Sistemul nervos central“.

Sistemul nervos central

Au fost raportate reacții adverse ale SNC, cum sunt activitate mioclonică, stări confuzionale 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 afecțiuni ale SNC (de exemplu, leziuni cerebrale sau istoric de convulsii) și/sau funcție renală compromisă la care poate apărea acumularea dozelor administrate. Prin urmare, se recomandă respectarea strictă a

schemelor de administrare recomandate în special la acești pacienți (vezi pct. 4.2). Terapia anticonvulsivantă trebuie continuată la pacienții cu tulburare convulsivă cunoscută.

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 li se va administra tratament anticonvulsivant, dacă acesta nu a fost deja instituit. Dacă simptomele SNC continuă, doza de Imipenem/Cilastatin Noridem trebuie scăzută sau administrarea trebuie întreruptă.

Pacienților cu un clearance al creatininei ≤ 15 ml/min nu trebuie să primească Imipenem/Cilastatin Noridem numai dacă hemodializa este inițiată în următoarele 48 ore. Pentru pacienții cu hemodializă, Imipenem/Cilastatin Noridem se recomandă numai dacă beneficiul depășește riscul potențial de convulsii (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda Imipenem/Cilastatin Noridem la copii cu vârsta sub 1 an sau la copii și adolescenți cu funcție renală alterată (creatininemie > 2 mg/dl). Vezi și pct. Sistemul nervos central.

Sodiu

Acest medicament conține 37,6 mg (1,6 mmol) de sodiu (componenta principală din sarea de masă/de gătit) în fiecare doză de 500 mg. Această cantitate este echivalentă cu 1,9% din doza zilnică maximă de sodiu recomandată la 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 Noridem. Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscurile.

Scăderi ale concentrațiilor de acid valproic sub intervalul terapeutic au fost raportate atunci când acidul valproic a fost administrat concomitent cu antibiotice carbapeneme. Concentrațiile scăzute de acid valproic pot duce la un control inadecvat al convulsiilor; prin urmare, administrarea concomitentă de imipenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată și trebuie avute în vedere alte tratamente antibiotice sau anticonvulsivante (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea simultană de antibiotice împreună cu warfarină poate accentua efectele anticoagulante ale acesteia. Au fost raportate numeroase cazuri de creștere a efectelor anticoagulante pentru anticoagulantele orale care includ warfarina, la pacienții cărora li se administrează concomitent antibiotice. Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârsta și starea generală a pacientului, prin urmare contribuția antibioticului la creșterea INR-ului (raportul internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă ca INR-ul să fie monitorizat frecvent în timpul și la scurt timp după administrarea de antibiotice concomitent cu un medicament anticoagulant oral.

Administrarea concomitentă de Imipenem/Cilastatin Noridem și probenecid a determinat creșteri minime ale concentrațiilor plasmatice și ale timpului de înjumătățire plasmatică a imipenemului. Recuperarea imipenemului activ (nemetabolizat) în urină a scăzut la aproximativ 60% din doză atunci când Imipenem/Cilastatin Noridem a fost administrat cu probenecid. Administrarea concomitentă de Imipenem/Cilastatin Noridem și probenecid a dublat concentrația plasmatică și timpul de înjumătățire plasmatică al cilastatinei, dar nu a avut niciun efect asupra recuperării cilastatinei în urină.

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 efectuate la maimuțe gestante au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Imipenem/Cilastatin Noridem trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Imipenemul și cilastatina sunt excretate în laptele matern în cantități mici. În urma administrării orale are loc o absorbție scăzută a celor doi compuși. Prin urmare, este puțin probabil ca sugarul alăptat să fie expus la cantități semnificative. În cazul în care administrarea Imipenem/Cilastatin Noridem este considerată necesară, trebuie evaluat beneficiul alăptării copilului în comparație cu riscul posibil pentru copil.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele potențiale ale tratamentului cu imipenem/cilastatină asupra fertilității la bărbat sau femeie.

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 și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, există unele reacții adverse (cum sunt halucinații, amețeală, somnolență și vertij) asociate cu acest medicament, care pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice care au inclus 1723 pacienți tratați cu imipenem/cilastatină pe cale intravenoasă, reacțiile adverse sistemice raportate cel mai frecvent și care au fost cel puțin posibil legate de tratament au fost: greață (2%), 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, reacțiile adverse locale raportate cel mai frecvent au fost: flebită/tromboflebită (3,1%), durere la nivelul locului de injectare (0,7%), eritem la nivelul locului de injectare (0,4%) și indurație venoasă (0,2%). De asemenea, creșteri ale transaminazelor serice și ale fosfatazei alcaline sunt raportate frecvent.

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

Toate reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și 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 ($< 1/10000$) 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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Eveniment advers
Infecții și infestări	Rare	Colită pseudomembranoasă, candidoză
	Foarte rare	Gastro-enterită

Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Eozinofilie
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, trombocitoză
	Rare	Agranulocitoză
	Foarte rare	Anemie hemolitică, depresie a măduvei osoase
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Tulburări psihice, care includ halucinații și stări confuzionale
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Convulsii, activitate mioclonică, amețeală, somnolență
	Rare	Encefalopatie, parestezie, tremor focal, disgeuzie
	Foarte rare	Agravare a miasteniei gravis, cefalee
	Cu frecvență necunoscută	Agitație, dischinezie
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Hipoacuzie, surditate
	Foarte rare	Vertij, tinitus
Tulburări cardiace	Foarte rare	Cianoză, tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	Frecvente	Tromboflebită
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Foarte rare	Eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Dispnee, hiperventilație și durere faringiană
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, vărsături, greață Greața și/sau vărsăturile legate de medicament pot apărea mai frecvent la pacienții cu granulocitopenie decât la pacienții fără granulocitopenie tratați cu <Imipenem/Cilastatin Noridem>
	Rare	Modificări de culoare la nivelul dinților și/sau limbii
	Foarte rare	Colită hemoragică, durere abdominală, reflux gastric acid, glosită, hipertrofie a papilelor limbii, sialoree
Tulburări hepatobiliare	Rare	Insuficiență hepatică, hepatită
	Foarte rare:	Hepatită fulminantă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie (de exemplu, exantem)
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit
	Rare	Necroliză epidermică toxică, angioedem, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, dermatită exfoliativă
	Foarte rare	Hiperhidroză, modificări de structură ale pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Poliartralgie, toracalgie

Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Insuficiență renală acută, oligurie/anurie, poliurie, urină de culoare modificată (fără semnificație patologică, nu trebuie confundată cu hematuria) Este dificil de evaluat rolul Imipenem/Cilastatin Noridem în modificările funcției renale deoarece factorii care predispun la azotemie prerenală sau afectarea funcției renale 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	Febră, durere locală și indurație la nivelul locului injectării, eritem la nivelul locului injectării
	Foarte rare	Disconfort toracic, astenie/slăbiciune
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor și fosfatazei alcaline
	Mai puțin frecvente	Test Coombs direct pozitiv, timp de protrombină prelungit, hemoglobină scăzută, bilirubină serică crescută, creatinină serică crescută, uree serică crescută

Adolescenți și copii cu vârsta ≥ 3 luni

În studiile efectuate la 178 pacienți adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.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 Noridem. Imipenem-cilastatină sodică este hemodializabil. Cu toate acestea, utilitatea acestei proceduri în caz de supradozaj nu este cunoscută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Imipenem/Cilastatin Noridem este alcătuit din două componente: imipenem și cilastatină sodică în raport de masă de 1:1

Imipenemul, cunoscut de asemenea sub formă de N-formimidoil-tienamicină, este un derivat semisintetic de tienamicină, 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).

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.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

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

Mecanism de rezistență

Rezistența la imipenem poate fi cauzată de următoarele:

- Scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (datorită producției diminuate de porine)
- Afinitatea redusă a PLP față de imipenem
- Imipenemul este stabil la hidroliza de către majoritatea beta-lactamazelor, inclusiv penicilinazele și cefalosporinazele produse de bacteriile Gram-pozitiv și Gram-negativ, cu excepția beta-lactamazelor relativ rare care hidrolizează carbapeneme. Speciile rezistente la alte carbapeneme exprimă, în general, rezistență concomitentă la imipenem. Nu există rezistență încrucișată bazată pe țintă între imipenem și medicamente din clasele chinolonei, aminoglicozidelor, macrolidelor și tetraciclinelor.

Puncte de referință

- Punctele de referință ale CMI conform EUCAST pentru imipenem, pentru a separa microorganismele patogene sensibile (S) de cele rezistente (R) sunt următoarele (v. 14.0, valabil de la 01-01-2024):
- *Enterobacteriaceae* (cu excepția *Morganellaceae*): $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Enterobacteriaceae*¹ (*Morganellaceae*): $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas* spp.: $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp.²: indicată de sensibilitatea la cefoxitină
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: Sensibilitatea streptococului de grup A, B, C și G la carbapenemi este indicată de sensibilitatea la benzilpenicilină.
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Streptococi de grup *viridans*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$ Nu pentru meningită (meropenemul este singurul carbapenem utilizat pentru meningită).
- *Moraxella catarrhalis*³: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: Nu există suficiente date.
- *Neisseria meningitidis*: Punctele de referință pentru infecțiile sistemice grave cu *N. meningitidis* (meningită cu sau fără septicemie) au fost determinate numai pentru meropenem.
- *Bacteroides* spp.: $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Prevotella* spp.⁴: $S \leq 0,125 \text{ mg/l}$, $R > 0,125 \text{ mg/l}$
- *Fusobacterium necrophorum*⁴: $S \leq 0,125 \text{ mg/l}$, $R > 0,125 \text{ mg/l}$
- *Clostridium perfringens*⁴: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$, $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Cutibacterium acnes*⁴: $S \leq 0,3 \text{ mg/l}$, $R > 0,3 \text{ mg/l}$
- *Bacillus* spp.: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$, $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Burkholderia pseudomallei*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$

¹ Activitatea intrinsecă scăzută a imipenemului împotriva *Morganella morganii*, *Proteus* spp. și *Providencia* spp. necesită expunerea crescută a imipenemului.

² Sensibilitatea stafilococilor la carbapenemi este indicată de sensibilitatea la cefoxitină.

³ Tulpinile rezistente sunt rare sau nu au fost încă raportate. Identificarea și testele de sensibilitate antimicrobiană pentru oricare dintre aceste tulpini trebuie repetate și, dacă rezultatul se confirmă, tulpina trebuie trimisă ca referință de laborator.

⁴ Tulpinile sensibile la benzilpenicilină pot fi raportate ca sensibile la toate antibioticele beta-lactamice cu puncte de referință (inclusiv cele cu Notă) fără testare suplimentară. Tulpinile rezistente la benzilpenicilină trebuie testate pentru sensibilitatea la antibiotice individuale.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate și se recomandă cunoașterea informațiilor locale referitoare la rezistență, în special în cazul tratamentului infecțiilor severe. După caz, trebuie solicitat sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea antibioticului în cel puțin câteva tipuri de infecții este discutabilă.

Specii sensibile în mod frecvent:
Aerobi Gram-pozitiv:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)*
<i>Staphylococcus coagulază 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 cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i> (anterior <i>Enterobacter aerogenes</i>)
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobi Gram-pozitiv:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Anaerobi Gram-negativ:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Grupul <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă:
Aerobi Gram-negativ:
Complexul <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specii inerent rezistente:
Aerobi Gram-pozitiv:

<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobi Gram-negativ:
Unele tulpini ale complexului <i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (anterior <i>Xanthomonas maltophilia</i> , anterior <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 punctul de referință EUCAST nelegat de specie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imipenem

Absorbție

La voluntarii sănătoși, administrarea Imipenem/Cilastatin Noridem în decurs de 20 minute a determinat concentrații plasmatice maxime de imipenem cuprinse între 12 și 20 micrograme/ml pentru doza de 250 mg/250 mg, între 21 și 58 micrograme/ml pentru doza de 500 mg/500 mg și între 41 și 83 micrograme/ml pentru doza de 1000 mg/1000 mg. Concentrațiile plasmatice maxime medii ale imipenemului după administrarea dozelor de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg și 1000 mg/1000 mg au fost de 17, 39 și, respectiv, 66 micrograme/ml. La aceste doze, concentrațiile plasmatice de imipenem scad sub 1 microgram/ml sau mai puțin în patru până la șase ore.

Distribuție

Legarea imipenemului de proteinele plasmatice este de aproximativ 20%.

Metabolizare

Atunci când este administrat în monoterapie, imipenemul este metabolizat la nivel renal de dehidropeptidaza-I. Procentul care se regăsește în urină a variat individual în intervale cuprinse între 5 și 40%, cu o valoare 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 concentrații antibacteriene terapeutice de imipenem atât în urină cât și în plasmă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a imipenemului este de o oră. Aproximativ 70% din antibioticul administrat a fost recuperat nemodificat în urină în decurs de zece ore și nu s-a detectat nicio excreție urinară suplimentară de imipenem. Concentrațiile urinare de imipenem depășesc 10 μg/ml pentru cel mult opt ore după administrarea unei doze de 500 mg/500 mg de Imipenem/Cilastatin Noridem. Restul dozei administrate a fost recuperat în urină sub formă de metaboliți fără activitate antibacteriană, iar eliminarea fecală a imipenemului a fost practic absentă.

La pacienții cu funcție renală normală nu a fost observată nicio acumulare a imipenemului în plasmă sau urină cu doze de Imipenem/Cilastatin Noridem administrate la intervale de șase ore.

Cilastatină

Absorbție

După administrarea unei perfuzii intravenoase de Imipenem/Cilastatin Noridem în decurs de 20 minute, concentrațiile plasmatice maxime de cilastatină au fost cuprinse între 21 și 26 micrograme/ml pentru doza de 250 mg/250 mg, între 21 și 55 micrograme/ml pentru doza de 500 mg/500 mg și între 56 și 88 micrograme/ml pentru doza de 1000 mg/1000 mg. Concentrațiile plasmatice maxime medii de cilastatină după administrarea dozelor de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg și 1000 mg/1000 mg au fost de 22, 42 și, respectiv, 72 micrograme/ml.

Distribuție

Legarea cilastatinei de proteinele plasmatice este de aproximativ 40%.

Metabolizare și eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică al cilastatinei este de aproximativ o oră. Aproximativ 70-80% din doza de cilastatină se elimină sub formă nemodificată în urină în decurs de 10 ore de la administrarea de Imipenem/Cilastatin Noridem. Nicio urmă de cilastatină nu a fost regăsită ulterior în urină. Aproximativ 10% se regăsește sub formă de metabolit N-acetil, care are activitate inhibitoare împotriva 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 grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În urma administrării unei singure doze intravenoase de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatin Noridem, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (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 (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 pentru cilastatină au 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. În urma administrării unei singure doze intravenoase de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatin Noridem la 24 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 ale imipenemului și cilastatinei scad odată cu scăderea funcției renale după administrarea intravenoasă de Imipenem/Cilastatin Noridem. Ajustarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-a stabilit farmacocinetica imipenemului la pacienții cu insuficiență hepatică. Având în vedere gradul limitat de metabolizare hepatică a imipenemului, nu se anticipează ca farmacocinetica acestuia să fie afectată de insuficiența hepatică. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Clearance-ul mediu (CL) și volumul de distribuție (V_{dss}) pentru imipenem au fost cu aproximativ 45% mai mari la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 14 ani) comparativ cu adulții. ASC pentru imipenem în urma administrării de imipenem/cilastatină 15/15 mg per kg greutate corporală la pacienții copii și adolescenți a fost cu aproximativ 30% mai mare decât expunerea la adulții care au primit o doză de 500 mg/500 mg. La doza mai mare, expunerea în urma administrării de imipenem/cilastatină 25/25 mg/kg la copii a fost cu 9% mai mare comparativ cu expunerea la adulții care au primit 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 Noridem administrată intravenos timp de 20 minute a fost în concordanță cu cea anticipată la subiecții cu insuficiență renală

ușoară pentru care nu se consideră necesară modificarea dozei. Timpurile de înjumătățire plasmatice medii ale imipenemului și cilastatinei au fost de $91 \pm 7,0$ minute și, respectiv, de 69 ± 15 minute. Dozele multiple nu au 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 preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Studiile la animale au arătat că toxicitatea produsă de imipenem în monoterapie a fost limitată la rinichi. Administrarea concomitentă a cilastatinei cu imipenem în raport 1:1 a prevenit efectele nefrotoxice ale imipenemului la iepure și maimuță. Datele disponibile sugerează că cilastatina previne nefrotoxicitatea prin împiedicarea intrării imipenemului în celulele tubulare.

Un studiu teratologic efectuat la maimuțe cynomolgus gestante cărora li s-a administrat imipenem-cilastatină sodică în doze de 40/40 mg/kg și zi (injecție intravenoasă în bolus) a evidențiat toxicitate maternă care a inclus vărsături, inapetență, scădere a greutății corporale, diaree, avort și, în unele cazuri, deces. Atunci când au fost administrate doze de imipenem-cilastatină sodică (aproximativ 100/100 mg/kg și zi sau aproximativ de 3 ori doza intravenoasă zilnică uzuală recomandată la om) la maimuțe cynomolgus gestante la o rată de perfuzie intravenoasă care imită utilizarea clinică la om, s-a observat intoleranță maternă minimă (vărsătură 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 imipenemului-cilastatinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Bicarbonat de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament este incompatibil chimic cu lactatul și nu trebuie reconstituit cu soluții perfuzabile care conțin lactat. Cu toate acestea, poate fi administrat într-un sistem intravenos (branulă cu port lateral) prin care se perfuzează o soluție de lactat.

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 între începerea reconstituirii și terminarea perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela soluția reconstituită.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip III cu capacitatea de 20 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic și capac din aluminiu cu sigiliu detașabil din plastic.

Medicamentul este disponibil în ambalaje a câte 1 flacon, 10 flacoane și 25 de flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flaconul este numai pentru o singură utilizare.

Reconstituire

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

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

ATENȚIE: AMESTECUL REZULTAT DUPĂ RECONSTITUIRE NU ESTE PENTRU PERFUZARE DIRECTĂ.

Se repetă procedura adăugând încă 10 ml de soluție perfuzabilă pentru a se 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 perfuzabilă gata de utilizare trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, practic lipsite de particule.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, Nicosia
1065
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16281/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025.