

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imipenem/Cilastatina Pfizer 500 mg/500 mg Polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 530 mg di imipenem monoidrato e 530 mg di cilastatina sodica, pari a 500 mg di imipenem e 500 mg di cilastatina.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni flaconcino contiene: 1,6 mmol (37,5 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere igroscopica di colore da biancastro a giallognolo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imipenem/Cilastatina Pfizer è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e in bambini di età pari o superiore ad 1 anno (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

1

- infezioni intra-addominali complicate
- polmonite grave compresa la polmonite ospedaliera e la polmonite associata a ventilazione
- infezioni intra- e post-partum
- infezioni del tratto urinario complicate
- infezioni cutanee e dei tessuti molli complicate

Imipenem/Cilastatina Pfizer può essere usato nel trattamento di pazienti neutropenici febbrili in cui si sospetta la presenza di un'infezione batterica.

Trattamento di pazienti con batteriemia che si manifesta in associazione con, o si sospetta che sia associata con una qualsiasi delle infezioni sopra menzionate.

Deve essere tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le raccomandazioni sulla dose di Imipenem/Cilastatina Pfizer rappresentano la quantità di imipenem/cilastatina da somministrare.

La dose giornaliera di Imipenem/Cilastatina Pfizer deve essere determinata in base al tipo di infezione e deve essere somministrata divisa in dosi uguali sulla base della considerazione del grado di sensibilità del patogeno(i) e della funzione renale del paziente (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

Adulti e adolescenti

Per pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina ≥ 90 ml/min) le dosi raccomandate sono:

500 mg/500 mg ogni 6 ore OPPURE

1.000 mg ogni 8 ore OPPURE ogni 6 ore

Si raccomanda che le infezioni sospette o documentate causate da specie batteriche meno sensibili (quali lo *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (ad es. in pazienti neutropenici con febbre) siano trattate con 1.000 mg/1.000 mg somministrati ogni 6 ore.

Una riduzione di dose è necessaria quando la clearance della creatinina è < 90 ml/min (vedere Tabella 1)

La dose totale massima giornaliera non deve essere superiore a 4.000 mg/4.000 mg die.

Danno renale

Determinazione della dose ridotta per adulti con danno della funzione renale:

1. Deve essere selezionata la dose giornaliera totale (per es. 2.000/2.000, 3.000/3.000 o 4.000/4.000 mg) che usualmente deve essere applicata a pazienti con funzione renale normale.
2. Dalla tabella 1 la dose ridotta appropriata è selezionata in base alla clearance della creatinina del paziente. Per i tempi di infusione vedere Modo di somministrazione.

Tabella 1

La clearance della creatinina è (ml/min):	Se la DOSE TOTALE GIORNALIERA è: 2000 mg/die	Se la DOSE TOTALE GIORNALIERA è: 3000 mg/die	Se la DOSE TOTALE GIORNALIERA è: 4000 mg/die
≥ 90 (normale)	500 q6h	1000 q8h	1000 q6h
Dosi ridotte (mg) per pazienti con danno renale:			
$< 90 - \geq 60$	400 q6h	500 q6h	750 q8h
$< 60 - \geq 30$	300 q6h	500 q8h	500 q6h
$< 30 - \geq 15$	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Pazienti con clearance della creatinina di ≤ 15 ml/min

Questi pazienti non devono ricevere Imipenem/Cilastatina Pfizer a meno che non sia effettuata emodialisi entro 48 ore.

Pazienti in emodialisi

Quando si trattano pazienti con clearance della creatinina di < 15 ml/min che sono sottoposti a emodialisi va usata la dose raccomandata per pazienti con clearance della creatinina compresa tra 15 e 29 ml/min (vedere tabella 1).

Sia imipenem che cilastatina sono eliminati dal circolo durante l'emodialisi. Il paziente deve ricevere Imipenem/Cilastatina Pfizer dopo l'emodialisi e dopo 12 ore dalla fine del trattamento di emodialisi. I pazienti in dialisi specialmente quelli con una malattia di base del sistema nervoso centrale (SNC) devono essere attentamente monitorati, per i pazienti in emodialisi

Imipenem/Cilastatina Pfizer è raccomandato solo quando il beneficio sia superiore al potenziale rischio di attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.4).

Al momento i dati per raccomandare l'uso di Imipenem/Cilastatina Pfizer per pazienti in dialisi peritoneale sono insufficienti.

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani con funzione renale normale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica ≥ 1 anno di età

Per pazienti pediatrici ≥ 1 anno di età, la dose raccomandata è una dose di 15/15 o 25/25 mg/kg somministrata ogni 6 ore.

Si raccomanda che le infezioni sospette o documentate causate da specie batteriche meno sensibili (quali lo *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (ad es. in pazienti neutropenici con febbre) siano trattate con 25/25 mg/kg somministrati ogni 6 ore.

Popolazione pediatrica < 1 anno di età

I dati clinici non sono sufficienti per raccomandare la somministrazione in bambini di età inferiore ad 1 anno.

Popolazione pediatrica con compromissione della funzione renale

I dati clinici non sono sufficienti per raccomandare la somministrazione in pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale (creatinina sierica > 2 mg/dl). Vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Imipenem/Cilastatina Pfizer deve essere ricostituito e quindi diluito (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6) prima della somministrazione. Ogni dose ≤ 500 mg/500 mg deve essere somministrata per infusione endovenosa in un periodo di tempo compreso tra 20 e 30 minuti. Ogni dose > 500 mg/500 mg deve essere infusa in un periodo di tempo compreso tra 40 e 60 minuti. Nei pazienti che sviluppano nausea durante l'infusione può essere rallentata la velocità di infusione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità a qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.
- Ipersensibilità grave (ad es. reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico betalattamico (ad es. penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

La scelta di imipenem/cilastatina per trattare un paziente deve prendere in considerazione l'appropriatezza dell'uso di un agente antibatterico carbapenemico in base a fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza di resistenza ad altri agenti antibatterici appropriati e il rischio di selezionare batteri resistenti ai carbapenemi.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e occasionalmente fatali sono state riportate in pazienti in trattamento con antibiotici betalattamici. L'insorgenza di tali reazioni è risultata più

frequente in soggetti con anamnesi di ipersensibilità verso allergeni multipli. Prima di iniziare una terapia con imipenem/cilastatina deve essere prestata particolare attenzione a precedenti reazioni di ipersensibilità a carbapenemi, penicilline, cefalosporine, altri betalattamici e altri allergeni (vedere paragrafo 4.3). In caso di reazione allergica a Imipenem/Cilastatina Pfizer si deve interrompere la terapia immediatamente. **Reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza immediato.**

Fegato

La funzionalità epatica deve essere strettamente monitorata durante il trattamento con imipenem/cilastatina a causa del rischio di tossicità epatica (quale aumento delle transaminasi, insufficienza epatica ed epatite fulminante).

Uso in pazienti con malattia epatica: i pazienti con preesistenti disturbi epatici devono essere sottoposti a monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con imipenem/cilastatina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia

Durante il trattamento con imipenem/cilastatina può svilupparsi un risultato positivo del test di Coombs diretto o indiretto.

Spettro antibatterico

Prima di iniziare qualsiasi trattamento empirico deve essere preso in considerazione, specialmente nelle patologie pericolose per la vita, lo spettro antibatterico di imipenem/cilastatina. Inoltre deve essere usata cautela a causa della limitata sensibilità a imipenem/cilastatina di patogeni specifici associati per esempio a infezioni cutanee e del tessuto molle. L'uso di imipenem/cilastatina non è appropriato per il trattamento di questo tipo di infezioni a meno che il patogeno sia già documentato e risulti essere sensibile o ci sia un alto sospetto che il patogeno ritenuto più probabile sia sensibile al trattamento. L'uso concomitante di un appropriato agente anti meticillina-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) può essere indicato quando si sospetta o sia provato che infezioni MRSA siano coinvolte nelle indicazioni approvate. Quando si sospetta o sia documentato che siano coinvolte nelle indicazioni approvate infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* può essere indicato l'uso concomitante di un aminoglicoside (vedere paragrafo 4.1).

Interazione con acido valproico

Non è raccomandato l'uso concomitante di imipenem/cilastatina e acido valproico/valproato di sodio (vedere paragrafo 4.5).

Clostridium difficile

La colite associata con gli antibiotici e la colite pseudomembranosa sono state segnalate con imipenem/cilastatina e praticamente con tutti gli altri agenti antibatterici e può variare per gravità da una forma lieve ad una pericolosa per la vita. E' importante considerare questa diagnosi in pazienti che sviluppano diarrea in concomitanza o dopo l'uso di imipenem/cilastatina (vedere paragrafo 4.8). Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con imipenem/cilastatina e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Meningite

Imipenem/Cilastatina Pfizer non è raccomandato per il trattamento della meningite.

Danno renale

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale imipenem-cilastatina si accumula. Le reazioni avverse sul SNC possono insorgere se la dose non viene regolata in funzione della funzionalità renale, vedere paragrafo 4.2 e 4.4 "Sistema nervoso centrale" in questo paragrafo.

Sistema nervoso centrale

Sono state segnalate reazioni avverse a livello del SNC come attività mioclonica, stati confusionali o attacchi epilettici, specialmente quando vengono superati i dosaggi prescritti in base alla funzione renale ed al peso corporeo. Questi effetti sono stati segnalati più frequentemente in pazienti con disordini a carico del SNC (es. lesioni cerebrali o storia di attacchi epilettici) e/o in pazienti con funzione renale compromessa in cui si potrebbe verificare un accumulo delle sostanze somministrate. Perciò si insiste su una attenta aderenza ai dosaggi raccomandati specialmente in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). In pazienti con disordini a carattere epilettico noti, la terapia anticonvulsivante deve essere continuata.

Deve essere prestata particolare attenzione ai sintomi neurologici o alle convulsioni nei bambini con fattori di rischio noti per gli attacchi epilettici o in trattamento concomitante con medicinali che abbassano la soglia convulsivante.

Se si verificano tremori focali, mioclonie o attacchi epilettici, i pazienti devono essere valutati da un punto di vista neurologico e posti sotto terapia anticonvulsivante se non già istituita. Se i sintomi a carico del SNC continuano la dose di Imipenem/Cilastatina Pfizer deve essere diminuita o sospesa.

I pazienti con una clearance della creatinina < 15 ml/min non devono essere trattati con Imipenem/Cilastatina Pfizer a meno che non siano messi in emodialisi entro 48 ore. Per i pazienti in emodialisi, Imipenem/Cilastatina Pfizer è raccomandato soltanto quando il beneficio superi il rischio potenziale di attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

I dati clinici sono insufficienti per raccomandare l'uso di Imipenem/Cilastatina Pfizer in pazienti di età inferiore a 1 anno o in pazienti pediatrici con alterata funzione renale (creatinina sierica > 2 mg/dl). Vedere anche sopra Sistema nervoso centrale.

Imipenem/Cilastatina Pfizer 500 mg/500 mg contiene 37,5 mg di sodio (1,6 mmol) che deve essere preso in considerazione in pazienti sottoposti ad un regime dietetico con controllo del sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono state segnalate convulsioni generalizzate in pazienti trattati con ganciclovir e imipenem/cilastatina. Questi medicinali non devono essere associati nel trattamento a meno che i benefici potenziali non siano superiori al rischio.

Quando l'acido valproico è stato co-somministrato con agenti carbapenemici sono state riportate diminuzioni dei livelli sierici di acido valproico che possono scendere al di sotto del range terapeutico.

I ridotti livelli sierici di acido valproico possono portare ad un inadeguato controllo degli attacchi epilettici; pertanto l'uso concomitante di imipenem e acido valproico/valproato di sodio non è raccomandato e devono essere prese in considerazione terapie antibatteriche o anticonvulsivanti alternative (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione contemporanea di antibiotici con warfarin può aumentare i suoi effetti anticoagulanti. Ci sono state molte segnalazioni di aumenti degli effetti anticoagulanti di agenti anticoagulanti somministrati oralmente, compreso il warfarin in pazienti in terapia concomitante con agenti antibatterici. Il rischio può variare in funzione della infezione di base, dell'età e della condizione generale di salute del paziente, così che è difficile da valutare il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (international normalised ratio). Si raccomanda di

monitorare l'INR frequentemente durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

La somministrazione concomitante di imipenem/cilastatina e probenecid ha dato luogo a aumenti minimi dei livelli plasmatici e dell'emivita di imipenem. Il recupero urinario di imipenem attivo (non metabolizzato) è diminuito di circa il 60% della dose quando imipenem è stato somministrato con probenecid. La somministrazione concomitante di imipenem/cilastatina e probenecid ha raddoppiato il livello plasmatico e l'emivita di cilastatina ma non ha avuto alcun effetto sul recupero urinario di cilastatina.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di imipenem/cilastatina nelle donne in gravidanza.

Studi su scimmie gravide hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Imipenem/Cilastatina Pfizer deve essere usato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Imipenem e cilastatina sono escreti in piccoli quantitativi nel latte materno. Un limitato assorbimento di entrambi i componenti si verifica a seguito di somministrazione orale. Pertanto è improbabile che il neonato allattato sarà esposto a quantitativi significativi. Se è ritenuto necessario l'uso di imipenem, il beneficio dell'allattamento per il bambino deve essere soppesato con il possibile rischio.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili riguardanti gli effetti potenziali del trattamento con imipenem/cilastatina sulla fertilità maschile o femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque ci sono alcuni effetti indesiderati (quali allucinazione, capogiro, sonnolenza e vertigine) associati al medicinale che possono interferire sulla capacità di alcuni pazienti di guidare e usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici su 1.723 pazienti trattati con imipenem/cilastatina per via endovenosa le reazioni avverse sistemiche più frequenti che erano state segnalate almeno come possibilmente correlate con la terapia sono state nausea (2,0 %), diarrea (1,8 %), vomito (1,5 %), eruzione cutanea (0,9 %), febbre (0,5 %), ipotensione (0,4 %), attacchi epilettici (0,4%) (vedere paragrafo 4.4), capogiro (0,3 %), prurito (0,3 %), orticaria (0,2 %), sonnolenza (0,2 %). Analogamente, le reazioni avverse locali segnalate con maggiore frequenza sono state flebite/tromboflebite (3,1 %), dolore al sito di iniezione (0,7 %), eritema al sito di iniezione (0,4 %) e indurimento della vena (0,2 %). Sono stati comunemente riportati aumenti delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e l'uso commerciale del farmaco.

Tutte le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni raggruppamento di frequenza gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Infezioni e infestazioni	Raro	Colite pseudomembranosa, candidiasi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	gastro-enterite
	Comune	Eosinofilia
	Non comune	Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosi
	Raro	agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Anemia emolitica, depressione midollare
	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	Non comune	Disturbi psichici inclusi allucinazioni e stati confusionali
	Non comune	Attacchi epilettici, attività mioclonica, capogiro, sonnolenza
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia, parestesia, tremore focale, alterazione del gusto
	Molto raro	Peggioramento della miastenia grave, cefalea
	Non noto	Agitazione, discinesia
	Raro	Perdita dell'udito
Patologie dell'orecchio e labirinto	Molto raro	Vertigine, tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	Cianosi, tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	Comune	Tromboflebiti
	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Dispnea, iperventilazione, dolore faringeo
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea, vomito, nausea.
		nausea indotta da medicinale e/o vomito sembrano verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti granulocitopenici rispetto ai pazienti non-granulocitopenici trattati con imipenem/cilastatina
	Raro	Alterazioni cromatiche dei denti e/o della lingua
	Molto raro	Colite emorragica, dolore addominale, pirosi gastrica, glossite, ipertrofia delle papille linguali, aumento della salivazione
Patologie epatobiliari	Raro	Insufficienza epatica, epatite
	Molto raro	Epatite fulminante
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea (es. esantematosa)
	Non comune	Orticaria, prurito

	Raro	Necrolisi epidermica tossica, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Iperidrosi, cambiamenti del tessuto cutaneo
Patologie renali ed urinarie	Molto raro	Polartralgia, dolore della colonna vertebrale toracica
	Raro	Insufficienza renale acuta, oliguria/anuria, poliuria, alterazione del colore delle urine (questo fatto è di nessuna importanza e non deve essere confuso con l'ematuria) E' difficile da valutare il ruolo dell'imipenem/cilastatina nelle variazioni della funzione renale, in quanto sono di solito presenti fattori predisponenti per l'insorgenza di iperazotemia dovuta a cause extra-renali o di un'alterata funzione renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Prurito vulvare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Febbre, dolore locale e indurimento del sito di iniezione, eritema al sito di iniezione
Esami diagnostici	Molto raro	Disturbo toracico, astenia/debolezza
	Comune	Aumento delle transaminasi sieriche, aumento della fosfatasi alcalina sierica
	Non comune	Un test di Coombs diretto positivo, prolungamento del tempo di protrombina, diminuzione dell'emoglobina, aumento della bilirubina sierica, aumento della creatinina sierica, aumento dell'azoto ureico nel sangue

Popolazione pediatrica (di età ≥ 3 mesi)

In studi effettuati su 178 pazienti pediatrici di età \geq a 3 mesi, le reazioni avverse segnalate sono state consistenti con quelle segnalate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio che possono manifestarsi sono consistenti con il profilo delle reazioni avverse; questi possono comprendere attacchi epilettici, confusionsi, tremori, nausea, vomito, ipotensione, bradicardia. Non è disponibile alcuna informazione sul trattamento del sovradosaggio con Imipenem/Cilastatina Pfizer. Imipenem/cilastatina sodica è emodializzabile. Tuttavia, l'utilità di questa procedura in caso di sovradosaggio non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH51

Modo di azione

Nell'Imipenem/Cilastatina Pfizer sono presenti 2 componenti: imipenem e cilastatina sodica in un rapporto di peso 1:1.

L'imipenem, anche identificato come N-formimidoil tienamicina, è un derivato semisintetico della tienamicina, il composto originale prodotto dal batterio filamentoso *Streptomyces cattleya*.

Imipenem esercita la sua attività battericida inibendo la sintesi della parete cellulare batterica nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi legandosi alle proteine che si legano alle penicilline (PBPS).

La cilastatina sodica è un inibitore competitivo, reversibile e specifico della deidropeptidasi-I, l'enzima renale che metabolizza e inattiva l'imipenem. E' priva di attività antibatterica intrinseca e non influenza l'attività antibatterica dell'imipenem.

Relazione Farmacocinetica/Farmacodinamica (FC/FD)

In modo simile agli altri agenti antibatterici beta-lattamici, è stato mostrato il tempo in cui le concentrazioni di imipenem sono superiori alla Concentrazione Minima Inibente (MIC) ($T > MIC$) per correlare meglio con l'efficacia.

Meccanismo di resistenza

La resistenza all'imipenem può essere dovuta alle seguenti cause:

- Ridotta permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (dovuta a diminuita produzione di porine)
- Imipenem può essere attivamente rimosso dalla cellula con una pompa ad efflusso
- Ridotta affinità delle Penicillin Binding Protein (PBP) all'imipenem
- Imipenem è stabile alla idrolisi da parte delle maggior parte delle beta-lattamasi, incluse le penicillinasi e le cefalosporinasi prodotte dai batteri gram-positivi e gram-negativi, con l'eccezione delle relativamente rare beta-lattamasi che idrolizzano i carbapenemi. Specie resistenti ad altri carbapenemi generalmente manifestano co-resistenza a imipenem. Non c'è alcuna resistenza crociata in base al target tra imipenem e agenti appartenenti alle classi dei chinoloni, amino glicosidi macrolidi e tetracicline.

Breakpoints

Gli EUCAST MIC breakpoint per imipenem per distinguere i patogeni sensibili (S) dai patogeni resistenti (R) sono i seguenti (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.*²: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.*³: dedotti dalla sensibilità alla cefoxitina
- *Enterococcus spp.*: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus A, B, C, G*: La sensibilità alle beta lattamasi dello *streptococcus* beta emolitico A, B, C e G è dedotto dalla sensibilità alla penicillina.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Altri streptococchi⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$

- *Neisseria gonorrhoeae*: Non vi è sufficiente evidenza che la *Neisseria gonorrhoeae* sia un buon target per la terapia con imipenem.
- Anaerobi Gram positivi: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Anaerobi Gram negativi: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Breakpoint non correlati alla specie⁵: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ *Proteus e Morganella spp* sono considerati target non ottimali per imipenem.

² I breakpoint per lo *Pseudomonas* si riferiscono ad una terapia con alti dosaggi somministrata di frequente (1 g ogni 6 ore).

³ La sensibilità degli stafilococchi ai carbapenemi è dedotta dalla sensibilità alla cefoxitina.

⁴ Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint di sensibilità sono molto rari o non ancora riportati. La identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su ognuno di questi isolati deve essere ripetuta e se il risultato è confermato l'isolato deve essere inviato al laboratorio di riferimento. Fino a che non ci sia evidenza riguardo alla risposta clinica per isolati con MIC confermata superiore al corrente breakpoint di resistenza essi devono essere riportati come resistenti.

⁵ I breakpoint non specie correlati sono stati segnalati soprattutto in funzione dei dati di FC/FD e sono indipendenti dalla distribuzione MIC specie specifica. Sono utilizzabili solo per specie non elencate nella rassegna oppure nelle annotazione dei breakpoints specie correlati.

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate e sono auspicabili informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni severe. Secondo necessità, si deve chiedere il parere ad un esperto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezioni è dubbia.

Specie comunemente sensibili:
Aerobi Gram-positivi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile)*
<i>Staphylococcus coagulasi negativo</i> (meticillino-sensibile)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus piogene</i>
<i>Streptococcus viridans</i> gruppo
Aerobi Gram-negativi:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter erogene</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-positivi:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus spp.</i> **
Anaerobi Gram-negativi:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> gruppo

<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema:
Aerobi Gram-negativi:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie intrinsecamente resistenti:
Aerobi Gram-positivi:
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobi Gram-negativi:
Alcuni ceppi di <i>Burkholderia cepacia</i> (in passato <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (in passato <i>Xanthomonas maltophilia</i> e <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Altri:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a imipenem/cilastatina.

** E' usato un EUCAST breakpoint non correlato alla specie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Imipenem

Assorbimento

Nei volontari sani, l'infusione di imipenem/cilastatina di durata superiore a 20 minuti, ha procurato livelli plasmatici massimi di imipenem variabili da 12 a 20 µg/ml alla dose di 250 mg/250 mg, da 21 a 58 µg/ml alla dose di 500 mg/500 mg, e da 41 a 83 µg/ml alla dose di 1.000 mg/1.000 mg. La media delle massime concentrazioni plasmatiche di imipenem alle dosi di 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1.000 mg/1.000 mg è stata rispettivamente di 17, 39 e 66 µg/ml. A queste dosi i livelli plasmatici di imipenem scendono al di sotto di 1 µg/ml o meno in quattro-sei ore.

Distribuzione

Il legame di imipenem alle proteine sieriche è di circa il 20 %.

Biotrasformazione

Somministrato da solo, imipenem viene metabolizzato a livello renale dalla deidropeptidasi-I. In diversi studi, i recuperi individuali urinari oscillavano dal 5 al 40 % con un recupero medio del 15-20 %.

La cilastatina è un inibitore specifico dell'enzima deidropeptidasi-I e inibisce efficacemente il metabolismo dell'imipenem, così che la somministrazione contemporanea di imipenem e cilastatina permette che i livelli terapeutici antibatterici dell'imipenem vengano raggiunti sia nell'urina che nel plasma.

Eliminazione

L'emivita plasmatica di imipenem è stata di un'ora. Circa il 70 % dell'antibiotico somministrato è stato ritrovato immutato nelle urine entro dieci ore, e non è stata rilevata una ulteriore

escrezione urinaria del farmaco. Le concentrazioni urinarie di imipenem si sono mantenute superiori ai 10 µg/ml fino a otto ore dopo una dose di 500 mg/500 mg di imipenem/cilastatina. La rimanente parte della dose somministrata è stata ritrovata nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi dal punto di vista antibatterico e l'eliminazione fecale dell'imipenem è stata essenzialmente nulla.

Con somministrazione di imipenem/cilastatina ogni sei ore in pazienti con funzionalità renale normale, non è stato osservato accumulo di imipenem nel plasma o nelle urine.

Cilastatina

Assorbimento

I livelli plasmatici massimi di cilastatina, a seguito di 20 minuti di infusione del imipenem/cilastatina, oscillavano da 21 a 26 µg/ml per dose di 250 mg/250 mg, da 21 a 55 µg/ml per dose di 500 mg/500 mg e da 56 a 88 µg/ml per dose di 1.000 mg/1.000 mg. I livelli plasmatici massimi medi di cilastatina in seguito a dosi di 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1.000 mg/1.000 mg erano rispettivamente di 22, 42, e 72 µg/ml.

Distribuzione

Il legame della cilastatina alle proteine sieriche è di circa il 40 %.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita plasmatica della cilastatina è approssimativamente di un'ora. Circa il 70-80 % della dose di cilastatina fu ritrovata inalterata nell'urina come cilastatina entro le 10 ore dalla somministrazione di imipenem/cilastatina.

Successivamente la cilastatina non fu più ritrovata nelle urine.

Approssimativamente il 10 % fu ritrovato come metabolita N-acetil, che possiede un'attività inibitoria nei confronti della deidropeptidasi paragonabile a quella del farmaco d'origine. L'attività della deidropeptidasi-I nel rene torna ai livelli normali poco tempo dopo l'eliminazione della cilastatina dal circolo ematico.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Insufficienza renale

A seguito di una singola dose endovenosa di imipenem/cilastatina 250 mg/250 mg, l'area sotto la curva (AUC) di imipenem è aumentata rispettivamente di 1,1 volte, 1,9 volte, e 2,7 volte in soggetti con lieve (Clearance della Creatinina (CC) 50-80 ml/min/1,73 m²), moderata (CC 30- <50 ml/min/1,73 m²), e grave (CC <30 ml/min/1,73 m²) compromissione della funzione renale, rispetto ai soggetti con funzione renale normale (CC >80 ml/min/1,73 m²), e l'AUC della cilastatina è aumentata rispettivamente di 1,6 volte, 2,0 volte, e 6,2 volte in soggetti con lieve, moderata, e severa compromissione della funzione renale, rispetto ai soggetti con funzione renale normale. A seguito di una singola dose endovenosa di imipenem/cilastatina 250 mg/250 mg somministrata 24 ore dopo emodialisi, le AUC di imipenem e cilastatina sono state rispettivamente 3,7 volte e 16,4 volte più alte, rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Il recupero urinario, la clearance renale e la clearance plasmatica di imipenem e cilastatina diminuiscono con il diminuire della funzione renale in seguito alla somministrazione endovenosa di imipenem/cilastatina. E' necessario aggiustare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Non è stata determinata la farmacocinetica di imipenem in pazienti con insufficienza epatica. A causa del limitato metabolismo epatico di imipenem non ci si aspetta che la farmacocinetica sia influenzata dalla compromissione epatica. Pertanto, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La clearance media (CL) e il volume di distribuzione (V_{dss}) di imipenem sono state di circa il 45 % più alte in pazienti pediatrici (dai 3 mesi ai 14 anni) rispetto agli adulti. La AUC di imipenem dopo somministrazione di 15/15 mg/kg per peso corporeo di imipenem/cilastatina a pazienti pediatrici è stata di circa il 30 % più alta rispetto all'esposizione negli adulti trattati con una dose di 500 mg/500 mg. Alle dosi più alte, l'esposizione dopo somministrazione di 25/25 mg/kg di imipenem/cilastatina a bambini è stata di circa il 9 % più alta rispetto all'esposizione negli adulti trattati con una dose di 1.000 mg/1.000 mg.

Anziani

In volontari anziani sani (da 65 a 75 anni di età con una funzione renale normale per la loro età), la farmacocinetica di una singola dose di imipenem/cilastatina 500 mg/500 mg somministrata per via endovenosa in 20 minuti è stata consistente con quella attesa in soggetti con lieve compromissione della funzione renale nei quali non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. L'emivita plasmatica media di imipenem e cilastatina è stata rispettivamente $91 \pm 7,0$ minuti e 69 ± 15 minuti. Dosi multiple non hanno avuto effetto sulla farmacocinetica sia di imipenem che di cilastatina, e non è stato osservato alcun accumulo di imipenem/cilastatina (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo basati su studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, studi di tossicità a dose ripetuta e studi di genotossicità

Studi sugli animali hanno mostrato che la tossicità prodotta dall'imipenem, come entità singola, era limitata al rene. La contemporanea somministrazione di cilastatina con imipenem nel rapporto di 1:1 ha prevenuto nei conigli e nelle scimmie lo sviluppo di nefrotossicità. I dati disponibili suggeriscono che la cilastatina previene la nefrotossicità prevenendo l'entrata di imipenem nelle cellule tubulari.

Uno studio di teratologia effettuato su scimmie cinomolgo gravide trattate con imipenem-cilastatina sodica a dosi di 40/40 mg/kg/die (bolo endovenoso) ha evidenziato tossicità materna compresa emesi, inappetenza, perdita di peso corporeo, diarrea, aborto, e in alcuni casi morte. Quando dosi di imipenem-cilastatina sodica (circa 100/100 mg/kg/die o circa 3 volte la dose endovenosa giornaliera usualmente raccomandata nell'uomo) sono state somministrate a scimmie cinomolgo gravide con un tasso di infusione endovenosa simile a quello utilizzato in clinica nell'uomo, c'è stata una intolleranza materna minima (emesi occasionale), non ci sono state morti materne, né evidenza di teratogenicità, ma c'è stato un aumento della perdita dell'embrione relativo al gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati effettuati studi a lungo termine negli animali per valutare il potenziale carcinogenico di imipenem/cilastatina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Sodio bicarbonato.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non va mescolato con altri medicinali, se non quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Questo medicinale non va mescolato con altri medicinali, se non quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Questo medicinale è chimicamente incompatibile con il lattato e non deve essere ricostituito con solventi contenenti lattato. L'imipenem/cilastatina può essere tuttavia introdotto in un sistema per infusione nel quale sia somministrata una soluzione di lattato.

Il medicinale non va mescolato con o fisicamente aggiunto ad altri antibiotici.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo ricostituzione:

Le soluzioni diluite devono essere usate subito. L'intervallo di tempo compreso tra l'inizio della ricostituzione e l'infusione endovenosa non deve superare le due ore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare precauzione per la conservazione.

Dopo prima apertura/diluizione (in uso):

Non congelare.

Per le modalità di conservazione del medicinale ricostituito/diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Flaconcini di vetro Tipo I da 20 ml con chiusura in gomma bromobutilica e sigillo flip off rosso

Contenuto per confezione: 5 flaconcini

- Flaconi di vetro Tipo I da 100 ml con chiusura in gomma bromobutilica e sigillo flip off blu

Contenuto per confezione: 1 flacone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ricostituzione della soluzione endovenosa

Il medicinale è nella forma farmaceutica di polvere sterile liofilizzata in flaconcini contenenti l'equivalente di 500 mg di imipenem e 500 mg di cilastatina.

Il medicinale è tamponato con sodio bicarbonato per regolare il pH della soluzione tra 6,5 e 8,5. Non si registra una significativa modifica del pH quando le soluzioni sono preparate e utilizzate come indicato. Il medicinale contiene 37,5 mg di sodio (1,6 mmol).

Solo per l'impiego monouso. Eventuale soluzione residua deve essere scartata.

La ricostituzione della polvere deve essere eseguita in condizioni di asepsi impiegando i solventi indicati di seguito. Prima di essere somministrata la soluzione deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle o per decolorazione. Possono essere impiegate solo le soluzioni limpide e senza particelle visibili.

La stabilità della soluzione ricostituita è stata confermata in soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% e in acqua per preparazioni iniettabili.

Ricostituzione del flacone da 100 ml

La polvere sterile deve essere ricostituita come dettagliato di seguito. La risultante soluzione deve essere agitata fino ad ottenere una soluzione trasparente e ciò avviene in 3-4 minuti. Il viraggio del colore della soluzione da incolore a giallo non inficia la qualità del medicinale.

Dose (imipenem in mg)	Volume del solvente da aggiungere (ml)	Concentrazione media approssimativa del medicinale (mg/ml di imipenem)
500	100	5

Ricostituzione del flaconcino da 20 ml

Il contenuto del flaconcino deve essere posto in sospensione e trasferito in 100 ml di una compatibile soluzione per infusione. Si consiglia di aggiungere, per esempio, 10 ml della soluzione infusionale compatibile alla polvere del flaconcino. Agitare bene e quindi trasferire la risultante sospensione nel contenitore della soluzione infusionale.

Attenzione: la sospensione non deve essere usata direttamente per l'infusione.

Affinché il trasferimento sia completo, ripetere aggiungendo altri 10 ml della soluzione infusionale nel flaconcino. La risultante miscela deve essere agitata fino a quando non diventa trasparente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IMIPENEM/CILASTATINA PFIZER

040173015 - "500 MG/500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"

5 FLACONCINI IN VETRO DA 20 ML

040173027 - "500 MG/500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"

1 FLACONCINO IN VETRO DA 100 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/2011

Data dell'ultimo rinnovo: 05/01/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO