

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TENACID 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene imipenem monoidrato pari a imipenem anidro 500 mg e cilastatina sale sodico pari a cilastatina 500 mg.

Ogni flaconcino contiene sodio bicarbonato pari a circa 1,6 mEq di sodio (approssimativamente 37,6 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TENACID 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):

- 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

TENACID 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 TENACID rappresentano la quantità di imipenem/cilastatina da somministrare.

La dose giornaliera di TENACID deve essere determinata in base al tipo e alla gravità dell'infezione, al patogeno(i) isolato(i), alla funzione renale e al peso corporeo del paziente (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

Adulti e adolescenti

Per pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >70 ml/min/1,73 m²) le dosi raccomandate sono:

500 mg/500 mg ogni 6 ore o
1.000 mg/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 ≤ 70 ml/min/1,73 m² (vedere Tabella 1) o
- il peso corporeo è < 70 kg. La dose proporzionale per pazienti di peso < 70 kg deve essere calcolata usando la seguente formula:

$$\frac{\text{Peso corporeo effettivo (kg)} \times \text{dose standard}}{70 \text{ (kg)}}$$

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

Compromissione renale

Determinazione della dose ridotta per adulti con compromissione 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: Dose ridotta in adulti con compromissione della funzione renale e peso corporeo ≥ 70 kg*

Dose giornaliera totale per pazienti con funzione renale normale (mg/die)	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	dose in mg (intervallo orario)		
2.000/2.000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

*Una ulteriore riduzione proporzionale della dose somministrata deve essere fatta nei pazienti con peso corporeo < 70 kg. La dose proporzionale per pazienti di peso < 70 kg deve essere calcolata dividendo il peso corporeo effettivo del paziente (in kg) per 70 kg moltiplicato per la dose rispettiva raccomandata nella tabella 1.

**Quando viene usata la dose di 500 mg/500 mg in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 6 e 20 ml/min/1,73 m², ci può essere un aumento del rischio di attacchi epilettici.

Pazienti con clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Questi pazienti non devono ricevere TENACID a meno che non sia effettuata emodialisi entro 48 ore.

Pazienti in emodialisi

Quando si trattano pazienti con clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m² che sono sottoposti a emodialisi va usata la dose raccomandata per pazienti con clearance della creatinina compresa tra 6 e 20 ml/min/1,73 m² (vedere tabella 1).

Sia imipenem che cilastatina sono eliminati dal circolo durante l'emodialisi. Il paziente deve ricevere TENACID 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 TENACID 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 TENACID 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

TENACID 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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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 TENACID 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 TENACID 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 e 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 test di Coombs diretto o indiretto positivo.

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 con 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 methicillin-resistant *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 amino glicoside (vedere paragrafo 4.4).

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

TENACID non è raccomandato per il trattamento della meningite.

Sistema nervoso centrale

Sono state segnalate reazioni avverse al 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 in pazienti 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 TENACID deve essere diminuita o sospesa.

I pazienti con una clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m² non devono essere trattati con TENACID a meno che non siano messi in emodialisi entro 48 ore. Per i pazienti in emodialisi, TENACID è raccomandato soltanto quando il beneficio superi il rischio potenziale di attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.2).

Uso pediatrico

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

TENACID 500 mg/500 mg contiene 37,6 mg di sodio (1,6 mEq) 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 TENACID. 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 della 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 TENACID 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 TENACID e probenecid ha raddoppiato il livello plasmatico e l'emivita di cilastatina ma non ha avuto alcun effetto sul recupero urinario di cilastatina.

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.

TENACID 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 ed infestazioni	Raro Molto raro	colite pseudomembranosa, candidiasi gastro-enterite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune Non comune	eosinofilia pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosi
Disturbi del sistema immunitario	Raro	agranulocitosi
Disturbi psichiatrici	Molto raro Raro Non comune	anemia emolitica, depressione midollare reazioni anafilattiche disturbi psichici inclusi allucinazioni e stati confusionali
Patologie del sistema nervoso	Non comune Raro Molto raro	Attacchi epilettici, attività mioclonica, capogiro, sonnolenza encefalopatia, parestesia, tremore focale, alterazione del gusto Peggioramento della miastenia grave, cefalea

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	perdita dell'udito
Patologie cardiache	Molto raro	vertigine, tinnito
Patologie vascolari	Molto raro	cianosi, tachicardia, palpitazioni
	Comune	tromboflebite
	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 pazeinti non-granulocitopenici trattati con TENACID
	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	necrosi 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
	Molto raro	poliartralgia, dolore della colonna vertebrale toracica
Patologie renali ed urinarie	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 del TENACID 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

Pazienti pediatrici (di età \geq a 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.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio che possono manifestarsi sono consistenti con il profilo delle reazioni avverse; questi possono comprendere attacchi epilettici, confusioni, tremori, nausea, vomito, ipotensione, bradicardia. Non è disponibile alcuna informazione sul trattamento del sovradosaggio con TENACID. 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

Nel TENACID sono presenti due 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 (PBP_S).

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.

Breakpoint

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

- *Acinetobacter spp.*: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus spp.*³: dedotti dalla sensibilità alla cefoxitina
- *Enterococcus spp.*: S ≤ 4 mg/l, R > 8 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 ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Altri streptococchi⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: 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 Breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati principalmente in base ai dati di FC/FD e sono indipendenti dalle distribuzioni delle MIC di specie specifiche. Essi vanno usati soltanto per specie non menzionate nella panoramica dei breakpoint correlati alla specie o nelle note.

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 coagulans</i> negativo (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>

Specie comunemente sensibili:
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobi Gram-positivi:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
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

Concentrazioni plasmatiche

Nei volontari sani, l'infusione di TENACID 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 4-6 ore.

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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.

L'emivita plasmatica di imipenem è stata di un'ora. Circa il 70 % dell'antibiotico somministrato è stato ritrovato immodificato nelle urine entro 10 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 8 ore dopo una dose di 500 mg/500 mg di TENACID. 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 TENACID ogni 6 ore in pazienti con funzionalità renale normale, non è stato osservato accumulo di imipenem nel plasma o nelle urine.

Cilastatina

Concentrazioni plasmatiche

I livelli plasmatici massimi di cilastatina, a seguito di 20 minuti di infusione del TENACID, 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 immodificata nell'urina come cilastatina entro le 10 ore dalla somministrazione del TENACID.

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.

Insufficienza renale

A seguito di una singola dose endovenosa di TENACID 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 TENACID 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 TENACID. 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).

Pazienti pediatrici

La clearance media (CL) e il volume di distribuzione (Vdss) 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 TENACID 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 in base agli studi di tossicità a dose ripetuta e 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 Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale è chimicamente incompatibile con il lattato e non deve essere ricostituito con diluenti contenenti lattato. Può essere somministrato, tuttavia, in un sistema per infusione endovenosa attraverso cui sia stata somministrata una soluzione di lattato.

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo ricostituzione:

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare la soluzione ricostituita.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro Tipo I da 20 ml.

Questo medicinale è fornito in confezioni da 1 flaconcino, 10 flaconcini e 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

TENACID 500 mg + 500 mg polvere per soluzione per infusione – 1 flaconcino 20 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è solo per uso singolo.

Ricostituzione:

I contenuti di ogni flaconcino devono essere trasferiti in 100 ml di una soluzione per infusione appropriata (vedere paragrafi 6.2 e 6.3): sodio cloruro 0,9 %. In circostanze eccezionali nelle quali non può essere usato per motivi clinici sodio cloruro 0,9 % deve essere usato al suo posto glucosio 5%.

Una procedura consigliata è quella di aggiungere all'incirca 10 ml di soluzione per infusione appropriata nel flaconcino. Agitare bene e trasferire la miscela che ne risulta nel contenitore di soluzione per infusione.

ATTENZIONE: LA MISCELA NON DEVE ESSERE UTILIZZATA PER INFUSIONE DIRETTA.

Ripetere con un ulteriore quantitativo di 10 ml di soluzione per infusione onde assicurare il trasferimento completo del contenuto del flaconcino nella soluzione per infusione. La miscela risultante deve essere agitata fino a che non diventi limpida.

La concentrazione della soluzione ricostituita seguendo le procedure sopra menzionate è di circa 5 mg/ml sia per imipenem che per cilastatina.

Alterazioni di colore, da incolore a giallo, non alterano la potenza del medicinale.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

Viale Shakespeare,47
00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 026639068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 1987
Rinnovo: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2012

07-2011/Tenacid/ST 136
Adeguamento stampati Art. 61