

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imipenem e Cilastatina Sandoz 250 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione
Imipenem e Cilastatina Sandoz 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Imipenem e Cilastatina Sandoz 250 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 250 mg di imipenem anidro sotto forma di 265,1 mg di imipenem e 250 mg di cilastatina sotto forma di 265,4 mg di cilastatina sodica.

Ogni flaconcino contiene anche 18,7 mg di sodio (0,82 mmol).

Imipenem e Cilastatina Sandoz 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene 500 mg di imipenem anidro sotto forma di 530,2 mg di imipenem e 500 mg di cilastatina sotto forma di 530,8 mg di cilastatina sodica.

Ogni flaconcino contiene anche 37,6 mg di sodio (1,63 mmol).

Una volta ricostituita (vedere paragrafo 6.6), la soluzione contiene 5 mg/ml di imipenem e 5 mg/ml di cilastatina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

La polvere per soluzione per infusione è una polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

La soluzione pronta all'uso è una soluzione da incolore a gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a un anno (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1):

- infezioni intraddominali complicate

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- polmonite grave, compresa la polmonite associata a procedure ospedaliere e a ventilazione
- infezioni intra- e post-partum
- infezioni complicate del tratto urinario
- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici affetti da febbre che si sospetta essere dovuta a un'infezione batterica.

Trattamento dei pazienti con batteriemia che insorge in associazione (o che si sospetta essere associata) a una delle infezioni elencate sopra.

È opportuno prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi raccomandate per Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione rappresentano la quantità di imipenem/cilastatina da somministrare.

La dose giornaliera di Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione deve essere calcolata in base al tipo e alla gravità dell'infezione, all'agente (agli agenti) patogeno(i) isolato(i), alla funzionalità renale e al peso corporeo del paziente (vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1).

Adulti e adolescenti

Per i pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina >70 ml/min/1,73 m²) i regimi posologici raccomandati sono i seguenti:

- 500 mg/500 mg ogni 6 ore OPPURE
- 1000 mg/1000 mg ogni 8 ore OPPURE ogni 6 ore.

Si raccomanda di trattare le infezioni che si sospetta (o è stato dimostrato) essere dovute a specie batteriche meno sensibili (come *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (per esempio quelle nei pazienti neutropenici con febbre) con 1000 mg/1000 mg somministrati ogni 6 ore.

E' necessaria una riduzione della dose 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 i pazienti di peso <70 kg dovrebbe essere calcolata utilizzando la seguente formula:

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

La massima dose totale giornaliera non deve superare i 4000 mg/4000 mg al giorno.

Compromissione della funzionalità renale

Per determinare la riduzione della dose per gli adulti con funzionalità renale compromessa:

1. Stabilire la dose giornaliera totale (per esempio 2000/2000, 3000/3000 o 4000/4000 mg) che verrebbe in genere usata nei pazienti con funzionalità renale normale.
2. Selezionare dalla tabella 1 l'appropriato regime di riduzione del dosaggio in funzione della clearance della creatinina del paziente. Per i tempi di infusione vedere il paragrafo Modo di somministrazione.

Tabella 1: riduzione della dose nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale e peso corporeo ≥ 70 kg*

Dose giornaliera totale nei pazienti con funzionalità renale normale (mg/die)	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	dose in mg (intervallo in ore)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* Nei pazienti con peso corporeo < 70 kg deve essere effettuata un'ulteriore riduzione proporzionale della dose somministrata. La dose proporzionale per i pazienti di peso < 70 kg viene calcolata dividendo il peso effettivo del paziente (in kg) per 70 (kg) e moltiplicando per la relativa dose raccomandata nella tabella 1.

** Quando nei pazienti con clearance della creatinina da 6 a 20 ml/min/1,73 m² viene usata la dose 500 mg/500 mg si può verificare un aumento del rischio di convulsioni.

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

Questi pazienti non devono ricevere Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione, a meno che l'emodialisi non venga effettuata entro le 48 ore.

Pazienti in emodialisi

Quando si trattano pazienti con clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m² sottoposti a emodialisi, utilizzare le raccomandazioni di dosaggio per i pazienti con clearance della creatinina da 6 a 20 ml/min/1,73 m² (vedere tabella 1).

Sia imipenem sia cilastatina vengono eliminati dalla circolazione durante l'emodialisi. Il paziente deve ricevere Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione dopo l'emodialisi e a intervalli di 12 ore calcolati a partire dal termine di quella sessione di emodialisi. I pazienti in dialisi, in particolare quelli con malattia del sistema nervoso centrale (SNC) al basale, devono essere attentamente monitorati; per i pazienti in emodialisi, Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione è

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

raccomandato solo quando i benefici superano i potenziali rischi di convulsioni (vedere il paragrafo 4.4).

Attualmente non sono disponibili dati sufficienti a raccomandare l'uso di Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione nei pazienti in dialisi peritoneale.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere il paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Nei pazienti anziani con funzionalità renale normale non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere il paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica di età ≥ 1 anno

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

Si raccomanda di trattare le infezioni che si sospetta (o è stato dimostrato) essere dovute a specie batteriche meno sensibili (come *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (per esempio quelle nei pazienti neutropenici con febbre) con 25/25 mg/kg somministrati ogni 6 ore.

Popolazione pediatrica di età < 1 anno

I dati clinici sono insufficienti per poter effettuare raccomandazioni di dosaggio nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Pazienti pediatrici con compromissione della funzionalità renale

I dati clinici sono insufficienti per poter effettuare raccomandazioni di dosaggio nei pazienti pediatrici con compromissione della funzionalità renale (creatinina sierica > 2 mg/dl). Vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione deve essere ricostituito e diluito ulteriormente prima della somministrazione (vedere i paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). Ogni dose ≤ 500 mg/500 mg deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 20-30 minuti. Ogni dose > 500 mg/500 mg deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 40-60 minuti. Nei pazienti che sviluppano nausea durante l'infusione il rateo di infusione può essere rallentato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipersensibilità a un qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico.
- Ipersensibilità grave (per esempio reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a un qualsiasi altro agente antibatterico del tipo beta-lattamico (per esempio penicilline o cefalosporine).

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

La scelta di imipenem/cilastatina per il trattamento di un singolo paziente deve tenere in considerazione l'opportunità di utilizzare un agente antibatterico carbapenemico, sulla base di fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza di resistenza ad altri agenti antibatterici idonei e il rischio di selezionare batteri carbapenemi-resistenti.

Ipersensibilità

Nei pazienti in terapia con beta-lattamici sono state riportate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e occasionalmente fatali. Tali reazioni hanno maggiori probabilità di insorgere nei soggetti con anamnesi di sensibilità ad allergeni multipli. Prima di iniziare la terapia con Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione deve essere compiuta un'accurata indagine relativa a precedenti reazioni di ipersensibilità a carbapenemi, penicilline, cefalosporine, altri beta-lattamici e altri allergeni (vedere il paragrafo 4.3). Se si verifica una reazione allergica a Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione, sospendere immediatamente la terapia. **Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un trattamento di emergenza immediato.**

Funzionalità epatica

In corso di trattamento con imipenem/cilastatina la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata, a causa del rischio di tossicità epatica (come aumento delle transaminasi, insufficienza epatica ed epatite fulminante).

Uso nei pazienti con malattia epatica: durante il trattamento con imipenem/cilastatina i pazienti con disturbi epatici pre-esistenti devono essere monitorati per la funzionalità epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio (vedere il paragrafo 4.2).

Ematologia

Durante il trattamento con imipenem/cilastatina può verificarsi positività al test di Coombs diretto o indiretto.

Spettro antibatterico

Prima di intraprendere qualsiasi trattamento empirico deve essere preso in considerazione lo spettro antibatterico di imipenem/cilastatina, soprattutto in condizioni di pericolo di vita. Inoltre, a causa della limitata sensibilità a imipenem/cilastatina di alcuni specifici patogeni associati per esempio alle infezioni batteriche della pelle e dei tessuti molli, si deve usare cautela. L'utilizzo di imipenem/cilastatina non è adatto per la cura di questo tipo di infezioni, a meno che il patogeno non sia già documentato e noto per la sua sensibilità o vi sia un elevato sospetto che il/i patogeno/i più probabile/i potrebbe/ro essere appropriato/i per il trattamento. L'impiego concomitante di un adeguato agente anti-MRSA può essere opportuno quando si sospetta o è stato provato che le infezioni da MRSA sono coinvolte nelle indicazioni approvate. L'impiego concomitante di un aminoglicoside può essere indicato quando si sospetta o è stato provato che le infezioni

da *Pseudomonas aeruginosa* sono coinvolte nelle indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.1).

Interazione con acido valproico

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

Clostridium difficile

Con imipenem/cilastatina e praticamente con tutti gli altri agenti antibatterici sono state segnalate colite associata ad antibiotici e colite pseudomembranosa, la cui gravità può variare da lieve a potenzialmente fatale. È importante considerare questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea durante o dopo l'uso di imipenem/cilastatina (vedere paragrafo 4.8). È necessario prendere in considerazione l'interruzione della terapia con imipenem/cilastatina e la somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridium difficile*. I medicinali che inibiscono la peristalsi non devono essere somministrati.

Meningite

Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione non è raccomandato per la terapia della meningite.

Sistema nervoso centrale

Sono state segnalate reazioni avverse a livello del SNC, quali attività mioclonica, stati confusionali o attacchi epilettici, specialmente quando sono state superate le dosi raccomandate in base alla funzionalità renale e al peso corporeo. Questi effetti sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti con disturbi a carico del SNC (come lesioni cerebrali o anamnesi di attacchi epilettici) e/o nei pazienti con funzionalità renale compromessa nei quali potrebbe verificarsi un accumulo delle sostanze somministrate. Per questo motivo si raccomanda vivamente di rispettare in modo particolare in questi pazienti i dosaggi raccomandati (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con disturbi noti di tipo epilettico 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, mioclono o attacchi epilettici, i pazienti devono essere valutati da un punto di vista neurologico e posti sotto terapia anticonvulsivante, se quest'ultima non è già stata istituita. Se i sintomi a carico del SNC continuano, la dose di Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione deve essere diminuita o sospesa.

I pazienti con clearance della creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m² non devono ricevere Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione, a meno che l'emodialisi non venga effettuata entro le 48 ore. Per i pazienti in emodialisi Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione è raccomandato solo quando i benefici superano i potenziali rischi di convulsioni (vedere il paragrafo 4.2).

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Uso pediatrico

I dati clinici sono insufficienti per raccomandare l'uso di Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione nei bambini sotto un anno di età o nei pazienti pediatrici con compromissione della funzionalità renale (creatinina sierica >2 mg/dl). Vedere anche Sistema nervoso centrale, sopra.

Imipenem e Cilastatina Sandoz 250 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione contiene 18,7 mg di sodio (0,82 mEq): questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.

Imipenem e Cilastatina Sandoz 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione contiene 37,6 mg di sodio (1,63 mEq): questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nei pazienti che avevano ricevuto ganciclovir e imipenem/cilastatina sono state riportate convulsioni generalizzate. Questi medicinali non devono essere utilizzati in modo concomitante, a meno che i benefici potenziali non superino i rischi.

Quando l'acido valproico è stato co-somministrato con agenti carbapenemici sono state riportate riduzioni dei livelli di acido valproico, i quali possono scendere sotto il range terapeutico. La riduzione dei livelli di acido valproico può provocare un controllo inadeguato delle crisi convulsive, pertanto l'uso concomitante di imipenem e acido valproico/valproato di sodio non è raccomandato e devono essere prese in considerazione terapie antibatteriche o anti-convulsivanti alternative (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione contemporanea di antibiotici e warfarina può aumentare l'effetto anticoagulante di quest'ultima.

Ci sono state molte segnalazioni di aumenti degli effetti anticoagulanti degli agenti anticoagulanti somministrati per via orale, tra i quali warfarina, nei pazienti che ricevono agenti antibatterici in concomitanza. Il rischio può variare in funzione dell'infezione al basale, dell'età e dello stato generale del paziente, ragion per cui il contributo degli antibiotici all'aumento dell'INR (International Normalized Ratio) è difficile da valutare. Si raccomanda di monitorare frequentemente l'INR durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici con un agente anti-coagulante orale.

La somministrazione concomitante di imipenem/cilastatina e probenecide ha provocato un aumento minimo dei livelli plasmatici e dell'emivita plasmatica di imipenem. Quando imipenem/cilastatina è stato somministrato insieme a probenecid il recupero urinario della frazione attiva (non metabolizzata) di imipenem è diminuito a circa il 60% della dose. La somministrazione concomitante di imipenem/cilastatina e probenecid ha raddoppiato i livelli plasmatici e l'emivita plasmatica di cilastatina, ma non ha avuto alcun effetto sul recupero urinario di cilastatina.

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Gli studi sulle scimmie in gravidanza hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.

Allattamento

Imipenem e cilastatina vengono escreti in piccole quantità nel latte materno. Dopo la somministrazione orale si verifica uno scarso assorbimento di entrambi i composti. È pertanto improbabile che il lattante sia esposto a quantità significative. Se l'uso di Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione è ritenuto necessario, devono essere valutati i benefici dell'allattamento al seno per il bambino rispetto ai possibili rischi per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi ai potenziali effetti 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 condotti studi relativi agli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, ci sono alcuni effetti indesiderati (come allucinazioni, capogiri, sonnolenza e vertigini) associati a questo prodotto medicinale che possono compromettere la capacità di alcuni pazienti di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di studi clinici che hanno coinvolto 1723 pazienti trattati con imipenem/cilastatina per via endovenosa, le reazioni avverse sistemiche segnalate con maggiore frequenza come, almeno verosimilmente, correlate alla terapia sono state nausea (2,0%), diarrea (1,8%), vomito (1,5%), rash (0,9%), febbre (0,5%), ipotensione (0,4%), convulsioni (0,4%) (vedere il paragrafo 4.4), capogiri (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 anche comunemente segnalati aumenti delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina.

Nel corso degli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing sono state segnalate le seguenti reazioni avverse.

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10.000$) e sconosciuta (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Eventi
Infezioni e infestazioni	Rara Molto rara	colite pseudomembranosa, candidosi gastroenterite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune Non comune Rara Molto rara	eosinofilia pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosi agranulocitosi anemia emolitica, depressione del midollo osseo
Disturbi del sistema immunitario	Rara	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	Non comune	disturbi psichici, inclusi allucinazioni e stati confusionali
Patologie del sistema nervoso	Non comune Rara Molto rara	convulsioni, attività mioclonica, capogiri, sonnolenza encefalopatia, parestesia, tremore focale, alterazione del gusto aggravamento della miastenia grave, mal di testa
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Rara Molto rara	perdita dell'udito vertigini, tinnito
Patologie cardiache	Molto rara	cianosi, tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	Comune Non comune Molto rara	tromboflebite ipotensione vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto rara	dispnea, iperventilazione, dolore faringeo
Patologie gastrointestinali	Comune Rara	diarrea, vomito, nausea La nausea indotta da medicinale e/o il vomito sembrano verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti granulocitopenici rispetto ai pazienti non-granulocitopenici trattati con imipenem/cilastatina decolorazione dei denti e/o della lingua

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Molto rara	colite emorragica, dolore addominale, pirosi gastrica, glossite, ipertrofia delle papille linguali, aumento della salivazione
Patologie epatobiliari	Rara Molto rara	insufficienza epatica, epatite epatite fulminante
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Non comune Rara Molto rara	eruzione cutanea (per esempio esantematosa) orticaria, prurito necrolisi epidermica tossica, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa iperidrosi, alterazioni del tessuto cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rara	poliartralgia, dolore della colonna vertebrale toracica
Patologie renali e urinarie	Rara	insufficienza renale acuta, oliguria/anuria, poliuria, alterazione del colore delle urine (questo effetto è innocuo e non deve essere confuso con l'ematuria) Il ruolo di imipenem/cilastatina nelle alterazioni della funzionalità renale è difficile da valutare, poiché di solito sono presenti fattori predisponenti all'azotemia pre-renale o alla compromissione della funzionalità renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto rara	prurito vulvare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune Molto rara	febbre, dolore locale e indurimento del sito di iniezione, eritema al sito di iniezione sensazione di fastidio toracico, astenia/debolezza
Esami diagnostici	Comune Non comune	aumenti delle transaminasi sieriche, aumenti della fosfatasi alcalina sierica positività al test di Coombs diretto, prolungamento del tempo di protrombina, diminuzione dell'emoglobina, aumento della bilirubina sierica, aumenti della creatinina sierica, aumenti dell'azoto ureico nel sangue

Pazienti pediatrici (età ≥3 mesi)

Nel corso di studi condotti su 178 pazienti pediatrici di età ≥3 mesi le reazioni avverse segnalate sono state coerenti con quelle riportate per gli adulti.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio che possono verificarsi sono coerenti con il profilo delle reazioni avverse; essi possono includere convulsioni, confusione, tremore, nausea,

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

vomito, ipotensione, bradicardia. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con imipenem/cilastatina. Imipenem/cilastatina è emodializzabile. Tuttavia, l'utilità di questa procedura nel contesto di un sovradosaggio non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi
Codice ATC: J01DH51

Modo d'azione

Imipenem e Cilastatina Sandoz polvere per soluzione per infusione è costituito da due componenti: imipenem e cilastatina sodica, in un rapporto di peso 1:1.

Imipenem, identificato anche come N-formimidolo tienamicina, è un derivato semisintetico di 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, mediante il legame alle proteine leganti la penicillina (PBP).

Cilastatina sodica è un inibitore competitivo, reversibile e specifico della deidropeptidasi-I, l'enzima renale che metabolizza e inattiva imipenem. È privo di attività antibatterica intrinseca e non influenza l'attività antibatterica di imipenem.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD o PK/PD)

Analogamente agli altri agenti antibatterici beta-lattamici, è stato dimostrato che il tempo che le concentrazioni di imipenem impiegano per superare la MIC (Concentrazione Minima Inibente) ($T > MIC$) è correlato in modo ottimale con l'efficacia.

Meccanismo di resistenza

La resistenza a imipenem può essere dovuta alle seguenti cause:

- riduzione della permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (dovuta alla diminuita produzione di porine)
- imipenem può essere attivamente rimosso dalla cella con una pompa a efflusso
- ridotta affinità a imipenem delle proteine leganti la penicillina (PBP)
- imipenem è stabile all'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. Le specie resistenti ad altri carbapenemi generalmente manifestano co-resistenza a imipenem. Non vi è alcuna resistenza crociata in base al target tra imipenem e gli agenti appartenenti alle classi dei chinoloni, degli aminoglicosidi, dei macrolidi e delle tetracicline.

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Breakpoint

I breakpoint EUCAST MIC per imipenem per distinguere i patogeni sensibili (S) da quelli 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 \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: dedotti dalla sensibilità a cefoxitina
- *Enterococcus* spp. S \leq 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: la sensibilità alle beta-lattamasi dello *streptococcus* beta-emolitico dei gruppi A, B, C e G è dedotta dalla sensibilità alla penicillina
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Altri streptococchi⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: non ci sono prove sufficienti a dimostrare che la *Neisseria gonorrhoeae* sia un buon target per la terapia con imipenem
- Anaerobi Gram-positivi: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Anaerobi Gram-negativi: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Breakpoint non specie-correlati⁵: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Le specie *Proteus* e *Morganella* sono considerate target non ottimali per imipenem.

² I breakpoint per *Pseudomonas* si riferiscono a una terapia con dosaggi elevati e frequenti (1 g ogni 6 ore).

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

⁴ I ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint di sensibilità sono molto rari o non ancora segnalati. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su ognuno di questi isolati deve essere ripetuta e, se il risultato viene confermato, l'isolato deve essere inviato a un laboratorio di riferimento. Fino a quando non emergono prove relative alla risposta clinica per gli isolati confermati con MIC superiore all'attuale breakpoint di resistenza, questi devono essere segnalati come resistenti.

⁵ I breakpoint non specie-correlati sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di FC/FD (PK/PD) e sono indipendenti dalla distribuzione della MIC di specifiche specie. Devono essere usati solo per le specie non menzionate nella panoramica dei breakpoint specie-correlati o nelle note a piè pagina.

Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate e sono pertanto auspicabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. A seconda delle necessità, si raccomanda di chiedere consiglio a un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità del farmaco è dubbia, almeno in alcuni tipi di infezione.

Specie comunemente sensibili:
Aerobi Gram-positivi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibile)*
Coagulasi negativi aureus (meticillino-sensibile)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gruppo <i>Streptococcus viridans</i>
Aerobi Gram-negativi:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Anaerobi Gram-positivi:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Anaerobi Gram-negativi:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i>
<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.

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (in passato <i>Xanthomonas maltophilia</i> , in passato <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.

** Viene utilizzato un breakpoint EUCAST non specie-correlato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Imipenem

Concentrazioni plasmatiche

Nei volontari sani l'infusione endovenosa di imipenem/cilastatina nell'arco di 20 minuti ha determinato livelli plasmatici di picco di imipenem da 12 a 20 µg/ml per la dose 250 mg/250 mg, da 21 a 58 µg/ml per la dose 500 mg/500 mg e da 41 a 83 µg/ml per la dose 1000 mg/1000 mg. La media dei livelli plasmatici di picco di imipenem in seguito alla somministrazione di 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg è stata rispettivamente pari a 17, 39 e 66 µg/ml. A questi dosaggi i livelli plasmatici di imipenem diminuiscono sotto un valore pari o inferiore a 1 µg/ml in 4-6 ore.

Distribuzione

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

Cilastatina è un inibitore specifico dell'enzima deidropeptidasi-I e inibisce efficacemente il metabolismo di imipenem, cosicché la somministrazione concomitante di imipenem e cilastatina permette che i livelli antibatterici terapeutici di imipenem vengano raggiunti sia nelle urine sia nel plasma.

L'emivita plasmatica di imipenem è stata di un'ora. Circa il 70% dell'antibiotico somministrato è stato recuperato intatto nelle urine entro dieci ore e non è stata identificata alcuna ulteriore escrezione urinaria di imipenem. Le concentrazioni urinarie di imipenem si sono mantenute superiori ai 10 µg/ml fino a otto ore dopo la somministrazione di una dose di 500 mg/500 mg di imipenem/cilastatina. Il resto della dose somministrata è stato ritrovato nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi dal punto di vista antibatterico e l'eliminazione fecale di imipenem è stata sostanzialmente nulla.

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nei pazienti con funzionalità renale normale, con regimi di imipenem/cilastatina somministrato ogni sei ore, non è stato osservato alcun accumulo di imipenem nel plasma o nelle urine.

Cilastatina

Concentrazioni plasmatiche

I livelli plasmatici di picco di cilastatina, in seguito a un'infusione endovenosa di 20 minuti di imipenem/cilastatina, variava da 21 a 26 µg/ml per la dose di 250 mg/250 mg, da 21 a 55 µg/ml per la dose di 500 mg/500 mg e da 56 a 88 µg/ml per la dose di 1000 mg/1000 mg. La media dei livelli plasmatici di picco di imipenem in seguito alla somministrazione di 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg è stata rispettivamente pari a 22, 42 e 72 µg/ml.

Distribuzione

Il legame di cilastatina alle proteine sieriche umane è del 40% circa.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita plasmatica di cilastatina è di circa un'ora. Circa il 70-80% della dose di cilastatina è stato recuperato immodificato nelle urine sotto forma di cilastatina entro 10 ore dalla somministrazione di imipenem/cilastatina. In seguito non è stata identificata alcuna quantità di cilastatina nelle urine. Circa il 10% è stato rinvenuto sotto forma del metabolita N-acetil, che possiede un'attività inibitoria contro la deidropeptidasi paragonabile a quella di cilastatina. L'attività della deidropeptidasi-I nel rene è tornata a livelli normali poco dopo l'eliminazione di cilastatina dalla circolazione sanguigna.

Insufficienza renale

Dopo una singola dose di 250 mg/250 mg di imipenem/cilastatina somministrata per via endovenosa, l'area sotto la curva (AUC) per imipenem è aumentata rispettivamente 1,1 volte, 1,9 volte e 2,7 volte nei soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] 50-80 ml/min/1,73 m²), moderata (ClCr 30-<50 ml/min/1,73 m²) e grave (ClCr <30 ml/min/1,73 m²), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (ClCr >80 ml/min/1,73 m²), e l'AUC per cilastatina è aumentata rispettivamente di 1,6 volte, 2,0 volte e 6,2 volte nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Dopo la somministrazione di una singola dose di 250 mg/250 mg di imipenem/cilastatina per via endovenosa 24 ore dopo una sessione di emodialisi, le AUC per imipenem e cilastatina sono state rispettivamente 3,7 volte e 16,4 volte più elevate rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Il recupero urinario, la clearance renale e la clearance plasmatica di imipenem e cilastatina diminuiscono con la diminuzione della funzionalità renale dopo la somministrazione endovenosa di imipenem/cilastatina. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa è necessario effettuare un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La farmacocinetica di imipenem nei pazienti con insufficienza epatica non è stata stabilita. A causa della modesta entità del suo metabolismo epatico, non si prevede che la farmacocinetica di imipenem sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica. Pertanto nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti in età pediatrica

La clearance media (CL) e il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) per imipenem sono stati più elevati di circa il 45% nei pazienti pediatrici (dai 3 mesi ai 14 anni) rispetto agli adulti. L'AUC per imipenem in seguito alla somministrazione a pazienti pediatrici di 15/15 mg/kg di peso corporeo di imipenem/cilastatina è stata di circa il 30% superiore all'esposizione negli adulti che avevano ricevuto una dose di 500 mg/500 mg. Alla dose più elevata l'esposizione dopo la somministrazione ai bambini di 25/25 mg/kg di imipenem/cilastatina è stata più elevata del 9% rispetto all'esposizione negli adulti che avevano ricevuto una dose di 1000 mg/1000 mg.

Anziani

Nei volontari anziani sani (da 65 a 75 anni di età con funzionalità renale normale per la loro età) la farmacocinetica di una singola dose di imipenem/cilastatina 500 mg/500 mg somministrata per via endovenosa nell'arco di 20 minuti è stata coerente con quella prevista nei soggetti con lieve compromissione della funzionalità renale, per i quali non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose. Le emivite plasmatiche medie di imipenem e cilastatina sono state rispettivamente pari a $91 \pm 7,0$ minuti e 69 ± 15 minuti. La somministrazione di dosi multiple non esercita alcun effetto sulla farmacocinetica di imipenem e cilastatina e non è stato osservato alcun accumulo di imipenem/cilastatina (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, in base alla tossicità a dosi ripetute e agli studi di genotossicità.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che la tossicità prodotta da imipenem, come entità singola, è limitata al rene. La co-somministrazione di cilastatina con imipenem in un rapporto di 1:1 ha prevenuto gli effetti nefrotossici di imipenem nei conigli e nelle scimmie. Le prove disponibili suggeriscono che cilastatina previene la nefrotossicità impedendo l'accesso di imipenem alle cellule tubulari.

Uno studio di teratologia condotto su scimmie *Cynomolgus* in gravidanza che hanno ricevuto imipenem/cilastatina sodica a dosi di 40/40 mg/kg/die (bolo endovenoso) ha evidenziato tossicità materna, compresi vomito, inappetenza, perdita di peso corporeo, diarrea, aborto e in alcuni casi decesso. Quando dosi di imipenem/cilastatina sodica (circa 100/100 mg/kg/die o circa 3 volte la dose endovenosa giornaliera raccomandata nell'uomo) sono state somministrate a scimmie *Cynomolgus* in gravidanza a un rateo di infusione endovenosa analogo a quello usato nella pratica clinica umana, si sono verificate un'intolleranza materna minima (vomito occasionale), nessuna morte materna e

nessuna evidenza di teratogenicità, ma si è verificato un aumento della perdita dell'embrione rispetto al gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.6).

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrogenocarbonato di sodio.

6.2 Incompatibilità

Imipenem/cilastatina è chimicamente incompatibile con il lattato e non deve essere ricostituito con un solvente contenente lattato. Imipenem/cilastatina può, tuttavia, essere somministrato mediante un sistema ev attraverso il quale è stata infusa una soluzione di lattato. Imipenem/cilastatina non deve essere miscelato o fisicamente aggiunto ad altri antibiotici.

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, a eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Soluzione ricostituita: per la validità e le condizioni di conservazione della soluzione ricostituita vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Il contenitore deve essere conservato nella confezione esterna fino a subito prima dell'uso, al fine di proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Imipenem e Cilastatina Sandoz 250 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione
Flaconcini in vetro trasparente di tipo I (20 ml) chiusi con tappi di gomma bromobutilica grigia e sigillati con sigilli *flip-off* in alluminio pre-sterilizzato dotati di dischi in plastica.
Imipenem e Cilastatina Sandoz 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione
Flaconcini in vetro trasparente di tipo I (20 ml o 100 ml) chiusi con tappi di gomma bromobutilica grigia e sigillati con sigilli *flip-off* in alluminio pre-sterilizzato dotati di dischi in plastica.

UK/H/3120/001-002

1, 5, 10, 20 e 25 flaconcini

UK/H/3121/001-002

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1, 5, 10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

250 mg/250 mg

Preparazione della soluzione endovenosa

La tabella che segue viene fornita per facilitare la ricostituzione di Imipenem/Cilastatina per infusione endovenosa.

Titolazione	Volume di solvente aggiunto (ml)	Concentrazione approssimativa di imipenem (mg/ml)
Imipenem/Cilastatina 250 mg/250 mg	50	5

Ricostituzione del flaconcino da 20 ml

Il contenuto del flaconcino deve essere disciolto e trasferito in 50 ml di un'appropriata soluzione per infusione. Una procedura consigliata è quella di aggiungere al flaconcino circa 10 ml di un'appropriata soluzione per infusione (vedere "Compatibilità e stabilità", sotto). Agitare bene e trasferire la sospensione risultante nel contenitore della soluzione per infusione.

ATTENZIONE: LA SOSPENSIONE NON È PER INFUSIONE DIRETTA.

Ripetere la procedura con altri 10 ml di soluzione per infusione, al fine di garantire il completo trasferimento del contenuto del flaconcino nella soluzione per infusione. La miscela risultante deve essere agitata finché non diventa trasparente.

Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particolato e decolorazione.

La soluzione non utilizzata e il flaconcino devono essere smaltiti in modo adeguato, in conformità alle normative locali.

Compatibilità e stabilità

In linea con una buona pratica clinica e farmaceutica, Imipenem e Cilastatina Sandoz 250 mg/250 mg polvere per soluzione per infusione deve essere somministrato subito dopo la preparazione della soluzione in uno dei seguenti diluenti.

Diluenti	Concentrazione [mg/ml]	Periodo di utilizzo/ modalità di conservazione
Sodio cloruro allo 0,9% per iniezione	5	Il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

500 mg/500 mg

Preparazione della soluzione endovenosa

La tabella che segue viene fornita per facilitare la ricostituzione di Imipenem/Cilastatina per infusione endovenosa.

Titolazione	Volume di solvente aggiunto (ml)	Concentrazione approssimativa di imipenem (mg/ml)
Imipenem/Cilastatina 500 mg/500 mg	100	5

Ricostituzione del flaconcino da 20 ml

Il contenuto del flaconcino deve essere disciolto e trasferito in 100 ml di un'appropriata soluzione per infusione. Una procedura consigliata è quella di aggiungere al flaconcino circa 10 ml di un'appropriata soluzione per infusione (vedere "Compatibilità e stabilità", sotto). Agitare bene e trasferire la sospensione risultante nel contenitore della soluzione per infusione.

ATTENZIONE: LA SOSPENSIONE NON È PER INFUSIONE DIRETTA.

Ripetere la procedura con altri 10 ml di soluzione per infusione, al fine di garantire il completo trasferimento del contenuto del flaconcino nella soluzione per infusione. La miscela risultante deve essere agitata finché non diventa trasparente.

Ricostituzione del flaconcino da 100 ml

Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con 100 ml di un'appropriata soluzione per infusione.

Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particolato e decolorazione.

La soluzione non utilizzata e il flaconcino devono essere smaltiti in modo adeguato, in conformità alle normative locali.

Compatibilità e stabilità

In linea con una buona pratica clinica e farmaceutica, Imipenem e Cilastatina Sandoz 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione deve essere somministrato subito dopo la preparazione della soluzione in uno dei seguenti diluenti.

Diluenti	Concentrazione [mg/ml]	Periodo di utilizzo/ modalità di conservazione
Sodio cloruro allo 0,9% per iniezione	5	Il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039893019/M - "250 MG + 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO DA 20 ML
039893021/M - "250 MG + 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI DA 20 ML
039893033/M - "250 MG + 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI DA 20 ML
039893045/M - "250 MG + 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 20 FLACONCINI DA 20 ML
039893058/M - "250 MG + 250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 25 FLACONCINI DA 20 ML
039893060/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO DA 20 ML
039893072/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO DA 100 ML
039893084/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI DA 20 ML
039893096/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI DA 100 ML
039893108/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI DA 20 ML
039893110/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI DA 100 ML
039893159/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 20 FLACONCINI DA 20 ML
039893122/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 20 FLACONCINI DA 100 ML
039893134/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 25 FLACONCINI DA 20 ML
039893146/M - "500 MG + 500 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 25 FLACONCINI DA 100 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2012

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

ST_IMIPEN e CIL SZ 1201_00

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).