

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imipenem e Cilastatina 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di Imipenem e Cilastatina Hikma contiene imipenem monoidrato equivalente a 500 mg di imipenem e cilastatina sale sodico equivalente a 500 mg di cilastatina.

Quando ricostituito come raccomandato ogni ml contiene 5 mg di imipenem e 5 mg di cilastatina.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni flaconcino di Imipenem e Cilastatina Hikma contiene 20 mg di sodio idrogeno carbonato. La quantità totale di sodio in un flaconcino di Imipenem e Cilastatina Hikma è di 37.5 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Polvere da bianca a quasi bianca o giallo (pallido).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imipenem e Cilastatina Hikma è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e in bambini di età pari o superiore ad 1 anno (vedere paragrafo 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

Imipenem e cilastatina Hikma 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 sia associata con, una qualsiasi delle infezioni sopra menzionate.

È necessario consultare le linee guida ufficiali locali (es. raccomandazioni nazionali) sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le raccomandazioni sulla dose di Imipenem e Cilastatina Hikma rappresentano la quantità di Imipenem e Cilastatina Hikma da somministrare.

La dose giornaliera di Imipenem e Cilastatina Hikma deve essere determinata in base al tipo ed 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 ed adolescenti

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

500mg/500mg ogni 6 ore o
1000 mg/1000mg 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 1000mg/1000mg somministrati ogni 6 ore.

una riduzione di dose è necessaria quando:

- la clearance della creatinina è ≤ 70 ml/min/1.73 m² (vedi 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 4000mg/4000mg die.

Compromissione renale

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

1. deve essere selezionata la dose giornaliera totale (per es. 2000/2000, 3000/3000 o 4000/4000 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 "metodo 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)		
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)**

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

Pazienti con clearance della creatinina di ≤ 5 ml/min/1.73 m²

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

Pazienti in emodialisi

Quando si trattano pazienti con clearance della creatinina di ≤ 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 l'Imipenem che la Cilastatina vengono eliminati dal circolo durante l'emodialisi. Il paziente deve ricevere Imipenem e Cilastatina Hikma 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 e Cilastatina Hikma 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 e Cilastatina Hikma 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 un 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). Vedi paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Imipenem e Cilastatina Hikma deve essere ricostituito e quindi diluito (vedere paragrafo 6.2, 6.3 e 6.6) prima della somministrazione. Ogni dose ≤ 500 mg/500mg deve essere somministrata per infusione endovenosa in un periodo di tempo compreso tra 20 e 30 minuti. Ogni dose > 500 mg/500mg 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 carbapenemico
- Ipersensibilità grave (es: reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (es: penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

La scelta di Imipeneme e Cilastatina Hikma 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 ed occasionalmente fatali sono state riportate in pazienti in trattamento con 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 e Cilastatina Hikma, deve essere prestata particolare attenzione a precedenti reazioni di ipersensibilità a carbapenemi, penicilline, cefalosporine, altri beta lattamici e altri allergeni (vedi paragrafo 4.3). In caso di reazione allergica a Imipenem e Cilastatina Hikma, 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 e Cilastatina Hikma 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 pre-esistenti disturbi epatici devono essere sottoposti a monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con Imipenem e Cilastatina Hikma. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia

Durante il trattamento con Imipenem e Cilastatina Hikma si può sviluppare 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 e Cilastatina Hikma.

Inoltre deve essere usata cautela a causa della limitata sensibilità a Imipenem e Cilastatina Hikma di patogeni specifici associati per esempio con infezioni cutanee e del tessuto molle. L'uso di Imipenem e Cilastatina Hikma non è appropriato per il trattamento di questo tipo di infezioni a meno che il patogeno non sia già documentato e risulti essere sensibile o vi 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* (MSRA) può essere indicato quando si sospetta o sia provato che infezioni MSRA 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.

Interazione con acido valproico

Non è raccomandato l'uso concomitante di Imipenem e Cilastatina Hikma 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 e Cilastatina Hikma 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 e Cilastatina Hikma (vedere paragrafo 4.8). Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Imipenem e Cilastatina Hikma e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Meningite

Imipenem e Cilastatina Hikma non è raccomandato per il trattamento della meningite.

Insufficienza renale

Imipenem / cilastatina si accumula nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Reazioni avverse al SNC possono verificarsi se la dose non è adeguata alla funzionalità renale, vedere paragrafo 4.2 e il sottotitolo "sistema nervoso centrale" in questa sezione.

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 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 Imipenem e Cilastatina Hikma deve essere diminuita o sospesa.

I pazienti con una clearance della creatinina $\leq 5\text{ml/min/1,73 m}^2$ non devono essere trattati con Imipenem e Cilastatina Hikma a meno che non siano messi in emodialisi entro 48 ore. Per i pazienti in emodialisi, Imipenem e Cilastatina Hikma 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 e Cilastatina Hikma in pazienti di età inferiore di 1 anno o in pazienti pediatrici con alterata funzione renale (creatinina sierica $> 2\text{ mg/dl}$). Vedere anche sopra Sistema Nervoso Centrale

Imipenem e Cilastatina Hikma 500mg/500mg contiene 37.5 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 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono state segnalate crisi convulsive generalizzate in pazienti trattati con ganciclovir e Imipenem/cilastatina. Questi principi attivi non devono essere associati nel trattamento a meno che i benefici potenziali non siano superiori al rischio.

Diminuzioni dei livelli di acido valproico che possono rientrare al di sotto del range terapeutico sono stati segnalati quando l'acido valproico è stato co-somministrato con carbapenemici. I livelli ridotti di acido valproico possono portare a insufficiente controllo delle crisi; quindi, l'uso concomitante di imipenem e acido valproico / valproato di sodio non è raccomandato e una terapia antibatterica alternativa o anti-convulsivante deve essere considerata (vedi sezione 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 Imipenem e Cilastatina Hikma e probenecid ha dato luogo ad 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 e Cilastatina Hikma 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 sono disponibili dati adeguati e ben controllati sugli effetti di Imipenem e Cilastatina Hikma 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 e Cilastatina Hikma deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici previsti per la madre giustificano il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

L'imipenem e la cilastatina sono escrete nel latte materno in piccole quantità. Un limitato assorbimento di entrambi i componenti si verifica a seguito di somministrazione orale. È improbabile quindi che il neonato sia esposto a quantità significative. Se si reputa necessario l'uso di questo medicinale, i benefici dell'allattamento devono essere valutati rispetto ai potenziali rischi per il bambino.

Fertilità

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

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

Non sono stati eseguiti studi 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 (vedi paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici su 1723 pazienti trattati con Imipenem e Cilastatina Hikma 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	Colite pseudomembranosa, Candidiasi
	Molto raro	Gastroenterite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Eosinofilia
	Non comune	Pancitopenia, Neutropenia, Leucopenia, Trombocitopenia Trombocitosi
	Raro	Agranulocitosi
	Molto raro	Anemia emolitica, Depressione midollare
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	Non comune	Disturbi psichici, inclusi allucinazioni e stati confusionali
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Crisi convulsive e attività mioclonica, Capogiro, Sonnolenza
	Raro	Encefalopatia, Paraestesia, Tremore focale, Alterazione del gusto
	Molto raro	Peggioramento della miastenia grave, Cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Perdita dell'udito
	Molto raro	Vertigine, Tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	Cianosi, Tachicardia e Palpitazioni

Patologie vascolari	Comune	Tromboflebite
	Non comune	Ipotensione
	Molto raro	Rossore
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 e Cilastatina Hikma.
	Raro	Alterazione cromatica dei denti e/o lingua
	Molto raro	Colite emorragica, Dolore addominale, Bruciore di stomaco, Glossite, Ipertrofia delle papille della lingua, 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 Steven-Johnson, Eritema multiforme, Dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Iperidrosi, cambiamenti della tessitura della pelle
	Molto raro	Poliartralgia, Dolore al torace.
Patologie renali e urinarie	Raro	Insufficienza renale acuta, Oliguria/anuria, Poliuria, Alterazione cromatica delle urine,(innocuo da non confondersi con l'ematuria) E' difficile da valutare il ruolo di Imipenem e Cilastatina Hikma 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 e indurimento locale al sito di iniezione, Eritema al sito di iniezione
	Molto raro	Disturbo toracico, astenia, debolezza.
Esami diagnostici	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.

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/it/responsabili.

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 sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Imipenem/cilastatina.

Il sodio di Imipenem e Cilastatina Hikma è emodializzabile. Tuttavia, non è nota l'utilità di questa procedura in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01D H51.

Meccanismo d'azione

In Imipenem e Cilastatina Hikma sono presenti 2 componenti: imipenem e cilastatina sodica in un rapporto di peso 1:1

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

L'imipenem esercita la sua attività antibatterica inibendo la sintesi della parete cellulare 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' privo di attività antibatterica intrinseca e non influenza l'attività antibatterica dell'Imipenem.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD)

L'efficacia dipende principalmente dal tempo durante il quale imipenem per i patogeni da trattare rimane superiore alle concentrazioni minime inibenti (T/MIC).

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 risultare dai seguenti meccanismi:

- 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 glucosidi 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 ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*²: S ≤ 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 specie: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

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

². I breakpoint per lo *Pseudomonas* si riferiscono ad una terapia con alti dosaggi somministrata di frequente (1g 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. L'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 considerati come resistenti.

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per selezionate specie ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la diffusione della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto.

<u>Specie comunemente sensibili</u>
<u>Aerobi Gram-positivi</u>
<u><i>Enterococcus faecalis</i></u>
<u><i>Staphylococcus aureus (meticillino-sensibile)*</i></u>
<u><i>Staphylococcus coagulasi negativo (meticillino-sensibile)</i></u>
<u><i>Streptococcus agalactiae</i></u>
<u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u>
<u><i>Streptococcus piogene</i></u>
<u><i>Streptococcus viridans gruppo</i></u>
<u>Aerobi Gram-negativi</u>
<u><i>Citrobacter freundii</i></u>
<u><i>Enterobacter aerogene</i></u>
<u><i>Enterobacter cloacae</i></u>
<u><i>Escherichia coli</i></u>
<u><i>Haemophilus influenzae</i></u>
<u><i>Klebsiella oxytoca</i></u>
<u><i>Klebsiella pneumoniae</i></u>
<u><i>Moraxella catarrhalis</i></u>
<u><i>Serratia marcescens</i></u>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u>
<u><i>Clostridium perfringens**</i></u>
<u><i>Peptostreptococcus spp.**</i></u>
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u>
<u><i>Bacteroides fragilis</i></u>
<u><i>Bacteroides fragilis gruppo</i></u>
<u><i>Fusobacterium spp.</i></u>
<u><i>Porphyromonas asaccharolytica</i></u>

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

- * Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a imipenem e cilastatina Hikma
** E' usato un EUCAST breakpoint non correlato alla specie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Imipenem

Concentrazioni plasmatiche

Nei volontari sani, l'infusione di Imipenem e Cilastatina Hikma di durata superiore a 20 minuti, ha procurato livelli plasmatici massimi di imipenem variabili da 12 a 20 µg/ml alla dose di 250mg/250mg, da 21 a 58 µg/ml alla dose di 500mg/500mg, e da 41 a 83 µg/ml alla dose di 1000mg/1000mg. La media delle massime concentrazioni plasmatiche di imipenem alle dosi di 250mg/250mg, 500mg/500mg e 1000mg/1000mg 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 plasmatiche è approssimativamente del 20%.

Biotrasformazione ed eliminazione

Somministrato da solo, imipenem è metabolizzato a livello renale da parte della 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 di 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 immutato 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 500mg/500mg di Imipenem e Cilastatina Hikma. 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 e Cilastatina Hikma 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 di Imipenem e Cilastatina Hikma, oscillavano da 21 a 26 µg/ml per dose di 250mg/250mg, da 21 a 55 µg/ml per dose di 500mg/500mg e da 56 a 88 µg/ml per dose di 1000mg/1000mg. I livelli plasmatici massimi medi di cilastatina in seguito a dosi di 250mg/250mg, 500mg/500mg e 1000mg/1000mg 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 e Cilastatina Hikma.

Successivamente la cilastatina non fu più ritrovata nelle urine.

Approssimativamente il 10% fu ritrovato come metabolita N-acetil, che possiede 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 Imipenem e cilastatina Hikma 250mg/250mg, 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 e Cilastatina Hikma 250mg/250mg 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 e Cilastatina Hikma. E' necessario aggiustare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa (vedi 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 (vedi 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 500mg/500mg. Alle dosi più alte, l'esposizione dopo somministrazione di 25/25

mk/kg di imipenem/cilastatina a bambini è stata di circa il 9% più alta rispetto all'esposizione negli adulti trattati con una dose di 1000mg/1000mg.

Anziani:

In volontari anziani sani (65 - 75 anni con funzionalità renale nella norma in relazione alla loro età), la farmacocinetica di una dose singola di imipenem 500 mg e cilastatina 500 mg somministrata per infusione endovenosa della durata superiore a 20 minuti era coerente con quella attesa in pazienti con lieve compromissione renale per i quali non si considera 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 alcun effetto sulla farmacocinetica sia di imipenem che di cilastatina, e non è stato osservato alcun accumulo di imipenem/cilastatina (vedi paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e studi di genotossicità.

Studi su animali hanno dimostrato che la tossicità causata da imipenem, come una singola entità, è stata limitata al rene. La co-somministrazione di imipenem e cilastatina con un rapporto 1:1 ha impedito gli effetti nefrotossici di imipenem in conigli e scimmie. I dati disponibili suggeriscono che cilastatina previene la nefrotossicità, impedendo l'ingresso di imipenem nelle cellule tubulari.

Uno studio di teratologia nelle scimmie cynomolgus in gravidanza a cui è stato somministrato imipenem-cilastatina sodio a dosi di 40 mg/kg/die (bolo per via endovenosa) ha prodotto una tossicità materna compreso vomito, inappetenza, perdita di peso corporeo, diarrea, l'aborto, e la morte in alcuni casi. Quando dosi di imipenem-cilastatina sodio (circa 100 mg / kg / giorno o circa 3 volte la solita dose giornaliera raccomandata nell'uomo per via endovenosa) sono stati somministrati in scimmie cynomolgus gravide a una velocità di infusione endovenosa che imita l'uso clinico umano, è stata evidenziata una minima intolleranza materna (vomito occasionale), non morti materne, nessuna evidenza di teratogenicità, ma un aumento della perdita dell'embrione rispetto ai gruppi di controllo (vedere paragrafo 4.6).

Studi a lungo termine negli animali non sono stati effettuati per valutare il potenziale cancerogeno di imipenem-cilastatina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrogeno carbonato.

6.2 Incompatibilità

Imipenem e Cilastatina Hikma è chimicamente incompatibile con il lattato e non deve essere ricostituito con diluenti contenenti lattato. Imipenem e Cilastatina Hikma può essere somministrato, tuttavia, in un sistema per infusione in cui sia stata somministrata una soluzione di lattato.

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

6.3 Periodo di validità

Sigillato: 3 anni

Dopo ricostituzione:

Le soluzioni diluite devono essere usate immediatamente.

Non congelare la soluzione ricostituita.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperature inferiori ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo III non colorato con capacità pari a 20 ml, dotati di tappi di gomma bromo butilica e diametro di 20 mm.

1 flaconcino/astuccio (flaconcino da 20 ml)

10 flaconcini/astuccio (flaconcino da 20 ml)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso

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

Preparazione della soluzione endovenosa

La seguente tabella fornisce dati utili per la ricostituzione di Imipenem/cilastatina per infusione endovenosa.

Dosaggio	Volume del solvente da aggiungere (ml)	Concentrazione approssimativa di imipenem (mg/ml)
Imipenem/cilastatina 500 mg/500 mg	100	5

Ricostituzione del flaconcino da 20 ml

Contenuto del flaconcino deve essere sospeso e portato a 100 ml con una soluzione per infusione adeguata. Una procedura raccomandata consiste nell'aggiungere circa 10 ml della soluzione per infusione adeguata (vedere paragrafo "Compatibilità e Stabilità") nel flaconcino. Agitare bene e trasferire la sospensione che ne risulta nel contenitore della soluzione per infusione.

ATTENZIONE: LA SOSPENSIONE NON È INDICATA PER INFUSIONE DIRETTA.

Ripetere con ulteriori 10 ml di soluzione per infusione in modo da garantire il trasferimento completo del contenuto del flaconcino nel contenitore della soluzione per infusione. La miscela ottenuta deve essere agitata fino a ottenere una soluzione trasparente.

Compatibilità e stabilità

Somministrare Imipenem/cilastatina attenendosi alla buona pratica clinica e farmaceutica, usando soluzioni appena preparate con il seguente solvente: sodio cloruro per iniezione 0,9%. Non è indicata la conservazione della soluzione ricostituita/diluita.

Imipenem/cilastatina è chimicamente incompatibile con il lattato e non deve essere ricostituito con diluenti contenenti lattato. Imipenem/cilastatina può essere somministrato, tuttavia, in un sistema per infusione in cui sia stata somministrata una soluzione di lattato. Imipenem/cilastatina non deve essere miscelato o fisicamente aggiunto ad altri antibiotici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica, S.A.,
Estrada do Rio da M6, n°8, 8A e 8B,
Fervença, 2705-906
Terrugem SNT,
Portogallo

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

040844019 "500mg/500mg polvere per soluzione per infusione"1 flaconcino in vetro
040844021 "500mg/500mg polvere per soluzione per infusione"10 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO