RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene imipenem monoidrato equivalente a 500 mg di imipenem anidro e cilastatina sodica equivalente a 500 mg di cilastatina.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni flaconcino contiene sodio bicarbonato equivalente a circa 1,6 mmoli di sodio (circa 37,6 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini di età pari e superiore a 1 anno (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia può essere usato nella gestione di pazienti neutropenici con febbre che si sospetta essere dovuta ad infezione batterica.

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

Vanno prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei farmaci antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le raccomandazioni di dose per Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia rappresentano la quantità di imipenem/cilastatina da somministrare.

La dose giornaliera di Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia deve essere basata sul tipo e sulla gravità dell'infezione, sul tipo di patogeno(i) isolato(i), sulla funzione renale e sul peso corporeo del paziente (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

Adulti e adolescenti
Per i pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina >90 ml/min), i regimi di dose raccomandati sono:

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 sospettano tali o che siano state dimostrate tali dovute a specie di batteri meno suscettibili (quali *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (ad es. nei pazienti neutropenici con febbre) con 1000 mg/1000 mg somministrati ogni 6 ore.

È necessaria una riduzione della dose quando la clearance della creatinina è ≤ 90 ml/min (vedere tabella 1).
La dose giornaliera massima totale non deve eccedere i 4000 mg/4000 mg al giorno.

Danno renale
Per determinare la dose ridotta per gli adulti con funzionalità renale ridotta:
1. Deve essere selezionata la dose giornaliera totale (cioe' 2000/2000, 3000/3000 o 4000/4000 mg) solitamente pertinente ai pazienti con funzionalità renale normale
2. Dalla tabella 1 viene selezionato l'appropriato regime di dose ridotto in base alla clearance della creatinina del paziente. Per i tempi di infusione vedere Modo di somministrazione.

La clearance della creatinina (ml/min) è:	**Se la DOSE GIORNALIERA TOTALE è: 2000 mg/die**	**Se la DOSE GIORNALIERA TOTALE è: 3000 mg/die**	**Se la DOSE GIORNALIERA TOTALE è: 4000 mg/die**
≥90 (normal)	500 q6h	1000 q8h	1000 q6h
dosaggio ridotto (mg) per pazienti con compromissione renale:			
<90 - ≥60	400 q6h	500 q6h	750 q8h
<60 - ≥30	300 q6h	500 q8h	500 q6h
<30 - ≥15	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Pazienti con clearance della creatinina ≤15 ml/min

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questi pazienti non devono essere trattati con Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia a meno che non venga istituita emodialisi entro 48 ore.

Pazienti in emodialisi
Quanto si trattano pazienti con clearance della creatinina ≤15 ml/min sottoposti a dialisi, utilizzare la dose raccomandata per i pazienti con clearance della creatinina di 15-29 ml/min (vedere tabella 1).

Sia imipenem che cilastatina vengono eliminati dalla circolazione durante emodialisi. Il paziente deve essere trattato con Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia dopo l'emodialisi e a intervalli di 12 ore misurato a partire dalla fine della sessione dell'emodialisi. I pazienti in dialisi, in particolare quelli con malattia del sistema nervoso centrale latente, devono essere attentamente monitorati; per i pazienti in emodialisi, Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia è raccomandato solo quando i benefici superano i potenziali rischi di attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.4).

Al momento non vi sono dati adeguati per raccomandare l'uso di Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia per i pazienti in dialisi peritoneale.

Compromissione epatica
Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa non si raccomanda alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana
Nei pazienti anziani con funzionalità renale normale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

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

Si raccomanda di trattare le infezioni che si sospettano tali o che siano state dimostrate tali dovute a specie di batteri meno sensibili (quali *Pseudomonas aeruginosa*) e le infezioni molto gravi (ad es. nei pazienti neutropenici con febbre) con 25/25 mg/kg somministrati ogni 6 ore.

Popolazione pediatrica con età <1 anno
I dati clinici sono insufficienti per raccomandare un regime di dose nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Popolazione pediatrica con danno renale
I dati clinici sono insufficienti per raccomandare un regime di dose nei pazienti pediatrici con danno renale (creatinina sierica > 2 mg/dl). Vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione
Prima della somministrazione, Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia deve essere ricostituito e ulteriormente diluito (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). Ciascuna dose da ≤500 mg/500 mg deve essere somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 20-30 minuti. Ciascuna dose >500 mg/500 mg deve essere infusa nell'arco di 40-60 minuti. Nei pazienti che sviluppano nausea durante l'infusione, la velocità di infusione può essere rallentata.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali
La selezione di imipenem/cilastatina per il trattamento di un singolo paziente deve tener conto dell'appropriatezza dell'uso di un agente antibatterico carbapenemico sulla base di fattori quali gravità dell'infezione, prevalenza della resistenza ad altri agenti antibatterici adatti e rischio di selezione di batteri resistenti ai carbapenemici.

Ipersensibilità
In pazienti trattati con terapia con betalattamici sono state riferite reazioni (anafilattiche) di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali. È più probabile che queste reazioni si manifestino in individui con un'anamnesi di sensibilità a molteplici allergeni. Prima di iniziare la terapia con Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia, deve essere svolta un'attenta indagine sulle precedenti reazioni di ipersensibilità ai carbapenemici, alle penicilline, alle cefalosporine, ad altri beta-lattamici e ad altri allergeni (vedere paragrafo 4.3). Se si verifica una reazione allergica a Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia, interrompere immediatamente la terapia. **Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un immediato trattamento di emergenza.**

Funzionalità epatica
Durante il trattamento con imipenem/cilastatina la funzionalità epatica deve essere strettamente 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 preesistenti disturbi epatici devono monitorare la funzionalità epatica. Non è necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia
Durante il trattamento con imipenem/cilastatina può svilupparsi una risposta positiva diretta o indiretta al test di Coombs.

Spettro antibatterico
Prima di intraprendere un qualsiasi trattamento empirico, deve essere tenuto in considerazione lo spettro antibatterico di imipenem/cilastatina, in particolare in caso di condizioni pericolose per la vita. Inoltre, si deve esercitare cautela a causa della limitata sensibilità a imipenem/cilastatina da parte di patogeni specifici, associati ad es. a infezioni batteriche cutanee e dei tessuti molli. L'uso di imipenem/cilastatina non è adatto per il trattamento di questo tipo di infezioni a meno che il patogeno non sia già documentato e noto per la sua sensibilità o vi sia il forte sospetto che il(i) patogeno(i) più probabile sia adatto per il trattamento. Può essere indicato l'uso concomitante di un adeguato agente anti-MRSA quando si sospetta o si dimostra che infezioni da MRSA siano coinvolte nelle indicazioni approvate. L'uso concomitante di un aminoglicosidico può essere indicato quando si sospetta o si dimostra che infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* siano coinvolte nelle indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.1).

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

Clostridium difficile

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Con imipenem/cilastatin e con quasi tutti gli altri agenti antibatterici sono state riferite colite associate ad antibiotico e colite pseudomembranosa la cui gravità può variare da lieve a pericolosa per la vita. È importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che sviluppano diarrea durante o dopo l'uso di imipenem/cilastatin (vedere paragrafo 4.8). Devono essere prese in considerazione l'interruzione della terapia con imipenem/cilastatina e la somministrazione del trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Meningite
Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia non è raccomandato per la terapia della meningite.

Danno renale
Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia si accumula nei pazienti con funzione renale ridotta. Possono verificarsi reazioni avverse del sistema nervoso centrale se la dose non viene aggiustata alla funzione renale, vedere paragrafo 4.2 e 4.4 "Sistema nervoso centrale" in questo paragrafo.

Sistema nervoso centrale
Sono state riferite reazioni avverse del sistema nervoso centrale quali attività mioclonica, stati confusionali o attacchi epilettici, in particolare quando vengono superate le dosi raccomandate basate sulla funzionalità renale e sul peso corporeo. Queste esperienze sono state riferite più comunemente in pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale (ad es. lesioni cerebrali o anamnesi di attacchi epilettici) e/o funzionalità renale compromessa nei quali può verificarsi accumulo delle entità somministrate. Per questo in questi pazienti si sollecita in maniera particolare un accurato rispetto delle tabelle delle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con disturbi di epilessia noti la terapia anticonvulsiva 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 riducono la soglia degli attacchi epilettici.

In caso di tremori focali, mioclono o attacchi epilettici, i pazienti devono essere sottoposti ad esame neurologico e, se non ancora istituita, posti in terapia anticonvulsivante. Se i sintomi del sistema nervoso centrale persistono, la dose di Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia deve essere ridotta o interrotta.

I pazienti con clearance della creatinina ≤15 ml/min non devono essere trattati con Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia a meno che non venga istituita emodialisi entro 48 ore. Per i pazienti in emodialisi, Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia è raccomandato solo quando i benefici superano i potenziali rischi di attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.2).

Uso pediatrico
Dati clinici sono insufficienti per raccomandare l'uso di Imipenem eCilastatina Aurobindo Italia nei bambini di età inferiore a 1 anno o nei pazienti pediatrici con funzionalità renale ridotta (creatinina sierica > 2 mg/dl). Vedere anche sopra il paragrafo sul Sistema nervoso centrale.

Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia 500 mg/500 mg contiene 37,6 mg di sodio (1,6 mmoli) che devono essere tenuti in considerazione dai pazienti che seguono una dieta per il controllo del sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono state segnalate crisi epilettiche generalizzate nei pazienti che avevano assunto ganciclovir e Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia. Questi medicinali non devono essere usati contemporaneamente, a meno che il potenziale beneficio non superi il rischio.

Sono state riferite riduzioni nei livelli di acido valproico che possono precipitare al di sotto dell'intervallo terapeutico quando l'acido valproico è stato somministrato in concomitanza

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Anticoagulanti orali
La somministrazione simultanea di antibiotici con warfarin può aumentarne gli effetti anticoagulanti. Sono stati riferiti molti casi di aumenti negli effetti anticoagulanti di agenti anticoagulanti orali, incluso il warfarin, in pazienti trattati in concomitanza con agenti antibatterici. Il rischio può variare con l'infezione di base, l'età e lo stato generale del paziente, per cui il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (international normalised ratio) è di difficile valutazione. Si raccomanda che l'INR (international normalised ratio) venga monitorato di frequente durante e subito dopo la somministrazione concomitante di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

La somministrazione concomitante di Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia e probenecid ha dato luogo ad aumenti minimi nei livelli plasmatici e nell'emivita plasmatica di iminipem. Il recupero nelle urine di imipenem attivo (non metabolizzato) si è ridotto di circa il 60% della dose quando Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia veniva somministrata con probenecid. La somministrazione concomitante di Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia e probenecid ha raddoppiato i livelli plasmatici e l'emivita della cilastatina, non ha avuto effetto sul recupero di cilastatina nelle urine.

Popolazione pediatrica
Studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono studi adeguati e ben controllati relativi all'impiego di imipenem e cilastatina nelle donne in gravidanza.

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

Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio possibile per il feto.

Allattamento
L'imipenem e la cilastina vengono escreti nel latte materno in piccole quantità. In seguito a somministrazione orale si verifica uno scarso assorbimento di entrambi i composti. Pertanto è improbabile che il bambino allattato sia esposto a quantità significative. Se l'uso di Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia viene ritenuto necessario, i benefici dell'allattamento al seno devono essere valutati rispetto ai possibili rischi per il bambino.

Fertilità
Non sono disponibili dati sui possibili effetti potenziali del trattamento con imipenem/cilastatina sulla fertilità maschile o femminile.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, vi sono alcuni effetti indesiderati (quali allucinazioni, capogiri, sonnolenza e vertigini) associati a questo prodotto che possono influenzare la capacità di alcuni pazienti di guidare o operare su macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici che includevano 1.723 pazienti trattati con imipenem/cilastatina per via endovenosa, le reazioni avverse sistemiche riferite con maggiore frequenza, riportate come almeno possibilmente collegate alla 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), capogiri (0,3%), prurito (0,3%), orticaria (0,2%), sonnolenza (0,2%). Allo stesso modo, le reazioni avverse locali riferite con maggiore frequenza sono flebite/tromboflebite (3,1%), dolore nel sito di iniezione (0,7%), eritema nel sito di iniezione (0,4%) e indurimento della vena (0,2%). Sono stati riferiti comunemente anche aumenti delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina.

Le seguenti reazioni avverse sono state riferite negli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing.

Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità:

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Evento**
Infezioni e infestazioni	Raro	Colite pseudomembranosa, candidiasi
	Molto raro	gastro-enterite
Patologie del sistema emolinfopoeitico	Comune	eosinofilia
	Non comune	pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosi
	Raro	agranulocitosi
	Molto raro	anemia emolitica, depressione del midollo spinale
Disturbi del sistema immunitario	Raro	reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	Non comune	disturbi psichici incluse allucinazioni e stati confusionali
Patologie del sistema nervoso	Non comune	crisi convulsive, attività mioclonica, capogiri, sonnolenza
	Raro	encefalopatia, parestesia, tremore focale, perversione del gusto
	Molto raro	aggravamento della miastenia gravis, cefalea
	Non nota	agitazione, discinesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	perdita dell'udito
	Molto raro	vertigini, tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	cianosi, tachicardia, palpitazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari	Comune	tromboflebite
	Non comune	ipotensione
	Molto raro	vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	dispnea, iperventilazione, dolore faringeo
Patologie gastrointestinali	Comune	diarrea, vomito, nausea nausea e/o vomito correlati al medicinale sembrano verificarsi con maggiore frequenza in pazienti granulocitopenici rispetto a pazienti non granulocitopenici trattati con imipenem e cilastatina
	Raro	macchie sui denti e/o sulla lingua
	Molto raro	colite emorragica, dolore addominale, bruciore di stomaco, glossite, ipertrofia papillare 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 (ad es. esantematosa)
	Non comune	orticaria, prurito
	Raro	necrolisi epidermica tossica, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa
	Molto raro	iperidrosi, alterazioni della struttura della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	poliartralgia, dolore alla colonna vertebrale
Patologie renali e urinarie	Raro	insufficienza renale acuta, oliguria/anuria, poliuria, scolorimento delle urine (innocuo e che non deve essere confuso con ematuria) Il ruolo di imipenem e cilastatina nelle alterazioni della funzione renale è di difficile valutazione, poiché di solito sono presenti fattori che predispongono ad azotemia pre-renale o a funzionalità renale ridotta.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	prurito vulvare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	febbre, dolore locale e indurimento della vena nel sito di iniezione, eritema nel sito di iniezione
	Molto raro	fastidio al torace, astenia/debolezza
Esami diagnostici	Comune	aumenti nelle transaminasi sieriche, aumenti nella fosfatasi alcalina sierica
	Non comune	positività al test di Coomb diretto, prolugamento nel tempo di protrombina, riduzione dell'emoglobina, aumenti nella bilirubina sierica, aumenti nella creatinina sierica, aumenti nell'azoto ematico

Popolazione pediatrica (≥3 mesi di età)
In studi su 178 pazienti pediatrici di età ≥3 mesi le reazioni avverse riferite sono state coerenti con quelle riferite per gli 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 coerenti con il profilo delle reazioni avverse; questi possono includere attacchi epilettici, confusione, tremori, nausea, vomito, ipotensione, bradicardia. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia. Imipenem-cilastina sodica è dializzabile. Tuttavia, l'utilità di questa procedura in condizioni di sovradosaggio non è nota.

5. PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Modalità di azione
Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia è composto da due componenti: imipenem e cilastatina sodica in un rapporto di peso 1:1.

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

L'imipenem esercita la sua attività battericida inibendo la sintesi della parere cellulare dei batteri in batteri Gram-positivi e Gram-negativi legandosi alle proteine che legano le penicilline (PBP).

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

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico
Come per altri agenti antibatterici betalattamici, è stato dimostrato che il tempo in cui le concentrazioni di imipenem superano il MIC (T>MIC) si correla meglio con l'efficacia.

Meccanismo di resistenza
La resistenza all'imipenem può essere dovuta alle seguenti cause:
- Ridotta permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (dovuta a ridotta produzione di porine)
- Imipenem può essere attivamente rimosso dalla cellula con una pompa di efflusso
- Ridotta affinità delle PBP all'imipenem
- L'imipenem è stabile all'idrolisi di gran parte dei betalattamici, incluse le penicilline e le cefalosporine prodotte dai batteri gram-positivi e gram-negativi, con l'eccezione di betalattamasi carbapenemici idrolizzanti relativamente rari. Le specie resistenti ad altri carbapenemici generalmente esprimono co-resistenza all'imipenem. Non c'è resistenza crociata basata sul target tra imipenem e gli agenti chinolonici, aminoglicosidici, macrolidi e le classi delle tetracicline.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Breakpoints

I breakpoints EUCAST MIC per l'imipenem per separare 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]:	dedotto dalla sensibilità della cefoxitina
Enterococcus spp.:	S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
Streptococcus A, B, C, G:	La sensibilità betalattamica dei gruppi A, B, C e G betaemolitici dello *streptococcus* viene dedotta dalla sensibilità della penicillina.
Streptococcus pneumoniae [4]:	S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Altri streptococchi [4]:	S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Haemophilus influenzae [4]:	S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Moraxalla catarrhalis [4]:	S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae:	Vi è evidenza insufficiente che *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 specie-correlati[5]:	S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

[1] *Proteus* and *Morganella species* sono considerate target scarsi per imipenem.
[2] I breakpoint per *Pseudomonas* si riferiscono alla terapia frequente a dosi elevate (1 g ogni 6 ore).
[3] La sensibilità degli staffilococchi ai carbapenemici viene dedotta dalla sensibilità della cefoxitina.
[4] Ceppi con valori MIC al di sopra dei breakpoint sensibili sono molto rari o non ancora riferiti. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su qualsiasi isolato di questo tipo devono essere ripetuti e se il risultato viene confermato l'isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento. Fino a che ci sia evidenza sulla risposta clinica per isolati con MIC al di sopra dell'attuale breakpoint resistente confermati, questi devono essere riportati come resistenti.
[5] Breakpoint non specie-correlate sono stati determinati principalmente sulla base di dati PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni di specie specifiche. Sono da utilizzare solo nelle specie non menzionate nella panoramica dei breakpoint specie-correlati o nelle note a piè di pagina.

Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate e sono auspicabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, si deve richiedere il parere di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza sia tale che l'utilità dell'agente almeno in alcuni tipi di infezione sia discutibile.

Specie comunemente sensibili:
Aerobi Gram-positivi: *Enterococcus faecalis* *Staphylococcus aureus* (Meticillina-sensibile)* *Staphylococcus* coagulasi negativo (Meticillina-sensibile) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* Gruppo *Streptococcus viridans*
Aerobi Gram-negativi: *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes*

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Enterobacter cloacae *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Moraxella catarrhalis* *Serratia marcescens*
Anaerobi Gram-positivi: *Clostridium perfringens*** *Peptostreptococcus* spp.**
Anaerobi Gram-negative: *Bacteroides fragilis* Gruppo *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium* spp. *Porphyromonas asaccharolytica* *Prevotella* spp. *Veillonella* spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema:
Aerobi Gram-negativi: *Acinetobacter baumannii* *Pseudomonas aeruginosa*
Specie intrinsecamente resistenti:
Aerobi Gram positivi: *Enterococcus faecium*
Aerobi Gram negativi: Alcuni ceppi di *Burkholderia cepacia (*precedentemente *Pseudomonas cepacia)* *Legionella* spp. *Stenotrophomonas maltophilia (*precedentemente *Xanthomonas maltophilia,* precedentemente *Pseudomonas maltophilia)*
Altri:
Chlamydia spp. *Chlamydophila* spp. *Mycoplasma* spp. *Ureoplasma urealyticum*

* Tutti gli staffilococchi meticillina-resistenti sono resistenti all'imipenem/cilastatina.
** Viene usato un breakpoint EUCAST non specie-correlato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Imipenem

Concentrazioni plasmatiche

Nei volontari normali, l'infusione endovenosa di imipenem e cilastatina nell'arco di 20 minuti ha prodotto livelli plasmatici massimi di imipenem che variano 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. I livelli plasmatici massimi medi di imipenem in seguito a dosi di 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg erano rispettivamente di 17, 39 e 66 µg/ml. A queste dosi, i livelli plasmatici di imipenem declinano al di sotto di 1 µg/ml o meno in 4-6 ore.

Distribuzione

Nell'uomo il legame di imipenem alle proteine sieriche è di circa il 20%.

Biotrasformazione

In monosomministrazione, l'imipenem viene metabolizzato nei reni dalla deidropeptidasi I. Singoli recuperi nelle urine variavano dal 5 al 40% con un recupero medio del 15-20% in numerosi studi.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

La cilastatina è un inibitore dell'enzima deidropeptidasi I e inibisce efficacemente il metabolismo di imipenem in modo tale che la somministrazione concomitante di imipenem e cilastatina consente il raggiungimento di livelli antibatterici e terapeutici di imipenem sia nelle urine che nel plasma.

Eliminazione
L'emivita plasmatica di imipenem era di un'ora. Circa il 70% dell'antibiotico somministrato è stato recuperato immodificato nelle urine entro 10 ore e non è stata rilevata ulteriore escrezione di imipenem nelle urine. Le concentrazioni di imipenem nelle urine eccedeva i 10 µg/ml fino a 8 ore dopo una dose di 500 mg/500 mg di imipenem e cilastatina . Il resto della dose somministrata veniva recuperata nelle urine come metaboliti inattivi dal punto di vista antibatterico e l'eliminazione di imipenem nelle feci era essenzialmente nulla.

Con regimi di dose di imipenem e cilastatina , somministrati con frequenza pari a ogni 6 ore, in pazienti con funzionalità renale normale, non è stato osservato accumulo nel plasma o nelle urine.

Cilastatina
Concentrazioni plasmatiche
I livelli plasmatici massimi di cilastatina in seguito a infusione endovenosa nell'arco di 20 minuti di Imipenem e Cilastatina variavano da 21 a 26 µg/ml per la dose 250 mg/250 mg, da 21 a 55 µg/ml per la dose 500 mg/500 mg e da 56 a 88 µg/ml per la dose 1000 mg/1000 mg. I livelli plasmatici massimi medi di cilastatina in seguito a dosi di 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg erano rispettivamente di 22, 42 e 72 µg/ml.

Distribuzione
Nell'uomo il legame di cilastatina alle proteine sieriche è di circa il 40%.

Biotrasformazione ed eliminazione
L'emivita plasmatica di cilastatina è di circa un'ora. Circa il 70-80% della dose di cilastatina è stata recuperata immodificata nelle urine come cilastatina entro 10 ore dalla sommistrazione di imipenem e cilastatina . Non è comparsa ulteriore cilastatina nelle urine. Circa il 10% è stato ritrovato come metabolita N-acetile che possiede attività inibitoria contro la deidropeptidasi comparabile a quella della cilastatina. L'attività della deidropeptidasi I nei reni è tornata a livelli normali in breve tempo dopo l'eliminazione della cilastatina dal flusso sanguigno.

Farmacocinetica nelle popolazioni speciali

Insufficienza renale
In soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m^2), moderata (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m^2) e grave (CrCL <30 ml/min/1,73 m^2), in seguito a dose singola di 250 mg/250 mg per via endovenosa di imipenem e cilastatina , l'area sotto la curva (AUCs) per imipenem è aumentata rispettivamente di 1,1, 1,9 e 2,7 volte rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (CrCL>80 ml/min/1.73 m2), e l'AUCs per cilastina è aumentata di 1,6, 2,0 e 6,2 volte in soggetti rispettivamente con danno renale lieve, moderato e grave rispetto a soggetti con funzionalità renale normale. In seguito a dose singola di 250 mg/250 mg di imipenem e cilastatina per via endovenosa somministrata 24 ore dopo l'emodialisi, le AUC di imipenem e cilastatina erano più elevate rispettivamente di 3,7 e 16,4 volte rispetto a soggetti con funzionalità renale normale. In seguito a somministrazione per via endovenosa di imipemen e cilastatina , il recupero nelle urine, la clearance renale e la clearance plasmatica di imipenem e cilastatina diminuiscono con la riduzione della funzionalità renale. Per i pazienti con funzionalità renale compromessa è necessario un aggiustamento di dose (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Popolazione pediatrica
La clerance media (CL) e il volume di distribuzione (Vd) per l'imipenem erano di circa il 45% più elevati nei pazienti pediatrici (da 3 mesi a 14 anni) rispetto agli adulti. L'AUC per l'imipenem in seguito a somministrazione di 15/15 mg/kg di peso corporeo di imipenem/cilastatina a pazienti pediatrici era circa il 30% più elevata rispetto all'esposizione degli adulti trattati con un dose di 500 mg/500 mg. A dosi più elevate l'esposizione in seguito a somministrazione di 25/25 mg/kg di peso corporeo di imipenem/cilastatina nei bambini era del 9% più elevata rispetto all'esposizione negli adulti trattati con una dose di 1000 mg/1000 mg.

Pazienti anziani
Nei volontari anziani sani (65-75 anni di età con funzionalità renale normale per la loro età) la farmacocinetica di una dose singola di imipenem e cilastatina 500 mg/500 mg somministrata per via endovenosa nell'arco di 20 minuti era coerente con quella attesa in soggetti con lieve compromissione renale per i quali non si considera necessaria un'alterazione della dose. Le emivite plasmatiche medie di imipenem e cilastatina erano rispettivamente di 91 ± 7,0 minuti e 69 ± 15 minuti. Dosi multiple non hanno alcun effetto sulla farmacocinetica di imipenem o cilastatina e non è stato osservato accumulo di imipenem/cilastatina (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli studi sugli animali hanno mostrato che la tossicità prodotta da imipenem, come singola molecola, era limitata ai reni. La somministrazione concomitante di cilastatina con imipenem in un rapporto 1:1 ha prevenuto gli effetti nefrotossici di imipenem nei conigli e nelle scimmie. L'evidenza disponibile suggerisce che la cilastatina previene la nefrotossicità prevenendo l'ingresso dell'imipenem nelle cellule tubulari.

Un studio di teratologia su scimmie cynomolgus gravide cui veniva somministrato imipenem-cilastatina sodica a dosi di 40/40 mg/kg/die (iniezione endovenosa in bolo) ha causato tossicità materna che includeva emesi, inappetenza, perdita di peso, diarrea, aborto e in alcuni casi morte. Quando sono state somministrate dosi di imipenem-cilastatina sodica (circa 100/100 mg/kg/die o circa 3 volte la dose endovenosa giornaliera raccomandata nell'uomo) a scimmie cynomolgus gravide ad una velocità di infusione endovenosa che imitava l'uso nell'uomo, c'è stata intolleranza minima da parte della madre (emesi occasionale), nessun decesso della madre, nessuna evidenza di teratogenicità, ma un aumento nelle perdite degli embrioni rispetto al gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine su animali per valutare il potenziale carcinogenico di imipenem-cilastatina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrogeno carbonato.

6.2 Incompatibilità

Il prodotto è chimicamente incompatibile con il lattato e non deve essere ricostituito con solventi contenenti lattato. Può essere tuttavia somministrato in un sistema per infusione E.V. nel quale sia infusa 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

Confezionamento integro: 2 anni

Dopo ricostituzione:
Le soluzioni diluite devono essere utilizzate immediatamente. L'intervallo di tempo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'infusione endovenosa non deve superare le 2 ore a temperatura ambiente controllata (15-25°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.
Non congelare la soluzione ricostituita.

Per le condizioni di conservazione del mediciale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

30 ml, flaconcini di vetro trasparente di Tipo I con un tappo in gomma bromobutilica e sigillati con sigilli in alluminio con un disco in polipropilene.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è solo per uso singolo.

Ricostituzione:
Il contenuto di ciascun flaconcino deve essere trasferito in 100 ml di una appropriata soluzione per infusione (vedere paragrafi 6.2 e 6.3): sodio cloruro 0,9%. In circostanze eccezionali in cui non può essere utilizzato il sodio cloruro 0,9% per ragioni cliniche, può essere invece usato il glucosio al 5%.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Un procedimento suggerito è quello di aggiungere nel flaconcino circa 10 ml della soluzione da infusione appropriata. Agitare bene e trasferire la sospensione ottenuta al contenitore della soluzione da infusione.

ATTENZIONE: LA MISCELA NON DEVE ESSERE USATA DIRETTAMENTE PER L'INFUSIONE.

Ripetere con altri 10 ml di soluzione per infusione per accertarsi di un completo trasferimento del contenuto del flaconcino al contenitore della soluzione per infusione. La miscela ottenuta deve essere agitata fino a ottenere una soluzione trasparente.

Per l'infusione endovenosa
Imipenem e Cilastina Aurobindo Italia 500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione deve essere usata immediatamente quando viene miscelata nelle seguenti soluzioni per infuzione:

- 0.9% Sodio cloruro iniettabile
- Acqua per preparazioni iniettabili
- 5% Destrosio iniettabile
- 10% Destrosio iniettabile
- 5% Destrosio e 0,9% sodio cloruro iniettabile
- 5% Destrosio iniettabile con 0,225% di soluzione salina
- 5% Destrosio iniettabile con 0,15% di soluzione di potassio cloruro
- 5% Mannitolo iniettabile
- 10% Mannitolo iniettabile

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

Variazioni di colore, da incolore a giallo, non influenzano l'efficacia del prodotto.

Qualsiasi residuo di soluzione antibiotica e tutti i materiali utilizzati per ala somministrazione devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) Srl , Via S. Giuseppe 102 – 21047 Saronno (VA)- Italia

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

AIC n. 044764013 - Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia "500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro

AIC n. 044764025 - Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia "500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro

AIC n. 044764037 - Imipenem e Cilastatina Aurobindo Italia "500 mg/500 mg polvere per soluzione per infusione" 25 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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).