

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Imipenem/Cilastatina Hikma 500 mg/500 mg pó para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 530 mg de imipenem mono-hidratado equivalente a 500 mg de imipenem, e 530 mg de cilastatina sódica, equivalente a 500 mg de cilastatina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco contém 20 mg de bicarbonato de sódio. A quantidade total por frasco é equivalente a aproximadamente 37,5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó branco a amarelo claro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Imipenem/Cilastatina Hikma está indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos e crianças com 1 ano de idade ou mais (ver secções 4.4 e 5.1):

Infeções intra-abdominais complicadas.

Pneumonia grave incluindo pneumonia hospitalar e associada à ventilação.

Infeções intra- e pós-parto.

Infeções complicadas do trato urinário.

Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles.

Imipenem/Cilastatina Hikma pode ser usado no tratamento de doentes neutropénicos com febre, que se suspeite ser devida a infeção bacteriana.

Tratamento de doentes com bacteriemia que ocorre em associação com, ou que se suspeita estar associada a alguma das infeções listadas anteriormente.

Devem ter-se em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações posológicas para o Imipenem/Cilastatina Hikma representam a quantidade de imipenem/cilastatina a ser administrada.

A dose diária de Imipenem/Cilastatina Hikma deve ser determinada com base no tipo de infeção e administrada em doses divididas igualmente considerando o grau de suscetibilidade do(s) agente(s) patogénico(s) e a função renal do doente (ver também secção 4.4 e 5.1).

#### Adultos e adolescentes

Para doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 90 ml/min), a posologia recomendada é a seguinte:

500 mg/500 mg cada 6 horas OU  
 1000 mg/1000 mg cada 8 horas OU cada 6 horas

Recomenda-se que infeções provocadas ou que se suspeite serem provocadas por espécies bacterianas menos suscetíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e infeções muito graves (por exemplo em doente neutropénicos com febre) sejam tratadas com 1000 mg/1000 mg administrados a cada 6 horas.

A redução da dose é necessária quando a depuração da creatinina é  $\leq 90$  ml/min (ver Tabela 1).

A dose máxima diária total não deve exceder 4000 mg/4000 mg por dia.

#### Compromisso renal

Para determinar a redução da posologia para os adultos com compromisso renal:

1. Deve ser selecionada a dose diária total (i.e. 2000/2000, 3000/3000 ou 4000/4000 mg) que seria adequada para doentes com função renal normal.

2. Com base na Tabela 1, é selecionada a redução apropriada do regime posológico, de acordo com os valores de depuração da creatinina do doente. Para tempos de perfusão ver Modo de administração.

Depuração da creatinina (ml/min):	Se a dose diária total for: 2000 mg/dia	Se a dose diária total for: 3000 mg/dia	Se a dose diária total for: 4000 mg/dia
$\geq 90$ (normal)	500 q6h	1000 q8h	1000 q6h
Dose reduzida (mg) para doentes com compromisso renal:			
<90 - $\geq 60$	400 q6h	500 q6h	750 q8h
<60 - $\geq 30$	300 q6h	500 q8h	500 q6h
<30 - $\geq 15$	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Doentes com depuração da creatinina  $\leq 15$  ml/min

Estes doentes não devem receber Imipenem/Cilastatina Hikma, a não ser que seja instituída hemodiálise no prazo de 48 horas.

#### Doentes em hemodiálise

Quando se tratam doentes com valores de depuração da creatinina  $\leq 15$  ml/min, submetidos a hemodiálise, devem seguir-se as recomendações posológicas para os doentes com valores de depuração da creatinina de 15 a 29 ml/min (ver Tabela 1).

Tanto o imipenem como a cilastatina são removidos de circulação durante a hemodiálise. O doente deverá receber Imipenem/Cilastatina Hikma após a hemodiálise, e em intervalos de 12 em 12 horas, a contar do fim dessa sessão de hemodiálise. Os doentes em diálise devem ser cuidadosamente vigiados, sobretudo os que têm antecedentes de doença do sistema nervoso central (SNC); para doentes a fazer hemodiálise, Imipenem/Cilastatina Hikma é apenas recomendado se os benefícios da terapêutica forem superiores ao potencial risco de desenvolver crises/convulsões (ver secção 4.4).

Atualmente, não há dados que permitam recomendar Imipenem/Cilastatina Hikma em doentes submetidos a diálise peritoneal.

#### Compromisso hepático

Para doentes com compromisso da função hepática, não é recomendado qualquer ajuste de dose (ver secção 5.2).

#### Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose para doentes idosos com função renal normal (ver secção 5.2)

#### População pediátrica com idade $\geq 1$ ano

Para doentes pediátricos com idade  $\geq 1$  ano, a dose recomendada é 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose, administrada de 6 em 6 horas.

Recomenda-se que infeções provocadas ou que se suspeite serem provocadas por espécies bacterianas menos suscetíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e infeções muito graves (por exemplo em doente neutropénicos com febre) sejam tratadas com 25/25 mg/Kg administrados a cada 6 horas.

#### População pediátrica com idade $< 1$ ano

Os dados clínicos são insuficientes para recomendar uma posologia para crianças com menos de 1 ano de idade.

#### População pediátrica com compromisso renal

Os dados clínicos são insuficientes para recomendar uma posologia para crianças com compromisso renal (creatinina sérica  $> 2$  mg/dl). Ver secção 4.4.

#### Modo de administração

Imipenem/Cilastatina Hikma tem de ser reconstituído e posteriormente diluído (ver secções 6.2, 6.3 e 6.6), antes de ser administrado. Cada dose de  $\leq 500$  mg/500 mg deve ser administrada por perfusão intravenosa durante 20 a 30 minutos. Cada dose  $> 500$  mg/500 mg deve ser perfundida durante 40 a 60 minutos. Em doentes que desenvolvam náusea durante a perfusão, a velocidade de perfusão pode ser reduzida.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer outro agente bacteriano carbapenem.

Hipersensibilidade grave (por exemplo reações anafiláticas, reação cutânea grave) a qualquer outro antibiótico beta-lactâmico (por exemplo penicilinas ou cefalosporinas).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Gerais

Ao seleccionar-se imipenem/cilastatina para tratamento de um doente deve considerar-se a adequação da utilização de um carbapenem tendo em conta fatores como a gravidade da infeção, a prevalência de resistência a outros antibióticos adequados e o risco de se seleccionar este antibiótico para bactérias resistentes a antibióticos carbapenemes.

##### Hipersensibilidade

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafilaxia) em doentes em tratamento com antibióticos beta-lactâmicos. Estas reações têm mais probabilidade de ocorrer em indivíduos com história de sensibilidade a vários alergenicos. Antes de se iniciar a terapêutica com Imipenem/Cilastatina Hikma, deve ser feito um cuidadoso questionário sobre anteriores reações de hipersensibilidade a carbapenemes, penicilinas, cefalosporinas, outros antibióticos beta-lactâmicos e outros alergenicos (ver secção 4.3). Se ocorrer uma reação alérgica ao Imipenem/Cilastatina Hikma, deve suspender-se o medicamento imediatamente. Reações anafiláticas requerem tratamento imediato de emergência.

##### Hepático

A função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com imipenem/cilastatina devido ao risco de toxicidade hepática (tal como aumento das transaminases, insuficiência hepática e hepatite fulminante).

Utilização em doentes com doença do fígado: doentes com afeções hepáticas pré-existentes devem ter a função hepática monitorizada durante o tratamento com imipenem/cilastatina. Não é necessário ajuste da dose (ver secção 4.2).

##### Hematologia

Durante o tratamento com imipenem/cilastatina pode surgir um resultado positivo direto ou indireto no teste Coombs.

##### Espectro antibacteriano

Deve ter-se em consideração o espectro antibacteriano do imipenem/cilastatina, especialmente em situações de risco de vida, antes de se instituir tratamento empírico. Além disso, devido à susceptibilidade limitada de agentes patogénicos específicos ao imipenem/cilastatina, associados por exemplo a infeções bacterianas na pele e nos tecidos moles, a prescrição deve ser encarada com precaução. O uso de imipenem/cilastatina não é adequado para tratamento deste tipo de infeções, a menos que, o agente patogénico esteja documentado e haja evidência de que é susceptível, ou uma elevada suspeita que o patogénico mais provável é susceptível ao

tratamento. O uso de um agente anti-MRSA apropriado em associação, poderá ser indicado quando estão ou se suspeita que estejam envolvidas infecções MRSA nas indicações aprovadas. O uso concomitante de um aminoglicosídeo na indicação aprovada, poderá ser indicado quando estão ou se suspeita que estejam envolvidas infecções por *Pseudomonas aeruginosa* (ver secção 4.1).

#### Interação com ácido valpróico

Não se recomenda o uso concomitante de imipenem/cilastatina e ácido valpróico/valproato de sódio (ver secção 4.5).

#### *Clostridium difficile*

Tem sido notificada colite associada ao uso de antibióticos e colite pseudomembranosa com uso de imipenem/cilastatina e com quase todos os outros antibióticos e pode variar, em gravidade, de ligeira a capaz de por a vida em risco. É importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvem diarreia durante ou depois do uso de imipenem/cilastatina (ver secção 4.8). Deve considerar-se a suspensão da terapêutica com imipenem/cilastatina e administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo.

#### Meningite

Imipenem/Cilastatina Hikma não é recomendado para o tratamento de meningite.

#### Compromisso renal

Imipenem/cilastatina acumula em doentes com função renal reduzida. Podem ocorrer reações adversas do SNC se a dose não for ajustada à função renal, ver secção 4.2 e o subtítulo "Sistema nervoso central", nesta secção.

#### Sistema nervoso central

Têm sido notificadas reações adversas do SNC, como mioclonias, estados confusionais ou crises/convulsões, especialmente quando as posologias recomendadas, baseadas na função renal e no peso corporal, foram excedidas. Estes efeitos têm sido descritos mais frequentemente em doentes com afeções do SNC (por ex., lesões cerebrais ou história de crises/convulsões) e/ou com a função renal comprometida, nos quais pode ocorrer acumulação das substâncias administradas. Assim, recomenda-se uma aderência rigorosa aos esquemas posológicos prescritos, especialmente nestes doentes (ver secção 4.2). Deverá manter-se a terapêutica anticonvulsivante em doentes com distúrbios convulsivos conhecidos.

Deve ser dada especial atenção a sintomas neurológicos ou convulsões em crianças com fatores de risco conhecidos que contribuam para o desenvolvimento de crises (convulsões), ou em tratamento concomitante com medicamentos que diminuem o limiar convulsivo.

Se ocorrerem tremores focais, mioclonia ou crises/convulsões, os doentes devem ser reavaliados neurologicamente, e deve ser iniciada terapêutica anticonvulsivante, caso esta ainda não esteja instituída. Se os sintomas relacionados com o SNC persistirem, a dose de Imipenem/Cilastatina Hikma deverá ser diminuída ou o medicamento suspenso.

Os doentes com depuração de creatinina  $\leq 15$  ml/min não devem receber Imipenem/Cilastatina Hikma, a menos que seja instituída hemodiálise em 48 horas.

Só se recomenda Imipenem/Cilastatina Hikma em doentes sob hemodiálise, se os benefícios esperados ultrapassarem o potencial risco de desenvolver crises/convulsões (ver secção 4.2).

#### População pediátrica

Os dados clínicos são insuficientes para recomendar a utilização de Imipenem/Cilastatina Hikma em crianças com idade inferior a 1 anos ou doentes pediátricos com função renal comprometida (creatinina sérica >2 mg/dl). Ver também acima Sistema Nervoso Central.

Este medicamento contém 37,5 mg (1.6 mEq) de sódio por frasco, equivalente a 1.88% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram descritas convulsões generalizadas em doentes que receberam ganciclovir e Imipenem/Cilastatina. Estes medicamentos não devem ser utilizados concomitantemente, a menos que o potencial benefício compense os riscos.

Durante a administração concomitante de ácido valpróico com carbapenemes, têm sido notificadas diminuições nos níveis de ácido valpróico, abaixo do valor terapêutico. Esta diminuição dos níveis de ácido valpróico, pode levar a um controlo inadequado das crises/convulsões; assim, o uso concomitante de imipenem e ácido valpróico/valproato de sódio não é recomendado e devem ser considerados tratamentos antibacterianos ou anticonvulsivantes alternativos (ver secção 4.4).

#### Anticoagulantes orais

A administração simultânea de antibióticos com varfarina pode aumentar o seu efeito anticoagulante. Tem sido notificado frequentemente o aumento do efeito anticoagulante de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluindo varfarina em doentes que estão a receber tratamento concomitante com antibióticos. O risco pode variar com a infeção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que a influência do antibiótico para o aumento do INR (international normalized ratio) é difícil de determinar. É recomendada a monitorização frequente do INR durante e após a coadministração de antibióticos com agentes anticoagulantes orais.

A administração concomitante de Imipenem/Cilastatina Hikma e probenecida resultou num aumento mínimo dos níveis plasmáticos e da semivida plasmática de imipenem. A recuperação urinária de imipenem ativo (não metabolizado) diminuiu para cerca de 60% da dose quando Imipenem/Cilastatina Hikma foi administrado com probenecida. A administração concomitante de Imipenem/Cilastatina Hikma e probenecida duplicou o nível plasmático e a semivida de cilastatina, mas não teve qualquer efeito na recuperação urinária da cilastatina.

#### População pediátrica

Estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados do uso de imipenem/cilastatina em mulheres grávidas.

Estudos em macacos fêmea grávidas demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco para humanos não é conhecido.

Imipenem/Cilastatina Hikma deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

#### Aleitamento

O imipenem e a cilastatina são excretados no leite materno em pequenas quantidades. Pequenas quantidades são absorvidas de ambas as substâncias quando administradas oralmente. É, portanto, improvável que o lactente seja exposto a quantidades significativas de fármaco. Se o uso de Imipenem/Cilastatina for considerado indispensável, deverá ser avaliado o benefício do aleitamento contra o risco potencial para criança.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis em relação aos potenciais efeitos do tratamento com imipenem/cilastatina na fertilidade do homem ou da mulher.

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, existem alguns efeitos indesejáveis (tais como alucinações, tonturas, sonolência e vertigens) associados à utilização deste medicamento que podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos que incluíram 1.723 doentes, tratados com imipenem/cilastatina intravenoso as reações adversas sistémicas mais frequentemente notificadas, pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento foram náuseas (2,0%), diarreia (1,8%), vômitos (1,5%), erupção cutânea (0,9%), febre (0,5%), hipotensão (0,4%), crises/convulsões (0,4%) (ver secção 4.4), tonturas (0,3%), prurido (0,3%), urticária (0,2%), sonolência (0,2%). De forma semelhante, as reações adversas locais mais frequentemente notificadas foram flebite/tromboflebite (3,1%), dor no local de injeção (0,7%), eritema no local de injeção (0,4%) e endurecimento venoso (0,2%). São também frequentemente notificados aumentos das transaminases séricas e da fosfatase alcalina.

As reações adversas seguintes foram notificadas em ensaios clínicos ou durante a experiência pós-comercialização:

Todas as reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos e frequência: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), Muito raros ( $< 1/10000$ ) e Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Efeito
Infecções e infestações	Raros	Colite pseudomembranosa, candidíase
	Muito raros	Gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Eosinofilia
	Pouco frequentes	Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitose
	Raros	Agranulocitose
	Muito raros	Anemia hemolítica, depressão da medula óssea
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações anafiláticas
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Distúrbios psíquicos incluindo alucinações e estados confusionais
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Crises/convulsões, mioclonias, tonturas, sonolência
	Raros	Encefalopatia, parestesia, tremor focal, alterações do paladar
	Muito raros	Agravamento da miastenia grave, cefaleia
Afeções do ouvido e do labirinto	Raros	Perda auditiva
	Muito raros	Vertigens, acufenos
	Desconhecidos	Agitação, discinesia
Cardiopatias	Muito raros	Cianose, taquicardia, palpitações
Vasculopatias	Frequentes	Tromboflebite
	Pouco frequentes	Hipotensão
	Muito raros	Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Dispneia, hiperventilação, dor faríngea
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, vômitos, náuseas, Náuseas relacionadas com o medicamento e/ou vômitos parecem ocorrer com mais frequência em doentes granulocitopénicos do que em doentes não granulocitopénicos, tratados com com imipenem/cilastatina
	Raros	Coloração dentária e/ou da língua
	Muito raros	Colite hemorrágica, dor abdominal, azia, glossite, hipertrofia das papilas da língua, salivação aumentada
Afeções hepatobiliares	Raros	Insuficiência hepática, hepatite
	Muito raros	Hepatite fulminante
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea (por ex. exantematoso)

	Pouco frequentes	Urticária, prurido
	Raros	Necrólise epidérmica tóxica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa
	Muito raros	Hiperidrose, alteração na textura da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raros	Poliartralgia, dor na coluna torácica
Doenças renais e urinárias	Raros	Compromisso renal aguda, oligúria/anúria, poliúria, descoloração da urina (não preocupante e não devendo ser confundida com hematuria). A função de imipenem/cilastatina na alteração da função renal é difícil de determinar, já que os fatores que predispõem para azotemia pré-renal ou para o compromisso da função renal, normalmente já estão presentes.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito raros	Prurido vulvar
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	Febre, dor e endurecimento no local de injeção, eritema no local de injeção
	Muito raros	Desconforto torácico, astenia/fraqueza
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento das transaminases séricas, aumento da fosfatase alcalina sérica
	Pouco frequentes	Teste de Coombs direto positivo, tempo de protombina aumentado, diminuição da hemoglobina, aumento da bilirrubina sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do nível de ureia no sangue

População pediátrica ( $\geq 3$  meses de idade)

Em estudos envolvendo 178 doentes pediátricos  $\geq 3$  meses de idade, as reações adversas notificadas foram consistentes com as reações adversas notificadas para adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem que podem ocorrer, são consistentes com o perfil de reações adversas; podem incluir crises/convulsões, estados confusionais, tremores, náuseas, vômitos, hipotensão, bradicardia. Não existe informação específica disponível sobre o tratamento da sobredosagem com Imipenem/cilastatina Hikma. O imipenem e a cilastatina sódica são hemodialisáveis. No entanto, desconhece-se a utilidade deste procedimento em caso de sobredosagem.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.4 Medicamentos anti-infecciosos, Antibacterianos. Carbapenemes, Código ATC: J01D H51

##### Mecanismo de ação

Imipenem/cilastatina Hikma contém duas substâncias ativas: imipenem e cilastatina sódica, na proporção de 1:1 por peso.

Imipenem, também conhecido como N-formimifoyl-thienamycin, é um derivado semissintético da tienamicina, um composto da família produzido pela bactéria filamentosa *Streptomyces cattleya*.

Imipenem exerce a sua atividade bactericida por inibição da síntese da parede celular bacteriana, em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, através da ligação a proteínas de ligação à penicilina (PBPs).

A Cilastatina sódica é um inibidor competitivo, reversível e específico da dehidropeptidase-I, a enzima renal que metaboliza e inativa o Imipenem. Não tem atividade antibacteriana intrínseca e não interfere na atividade antibacteriana do imipenem.

##### Relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD)

De forma semelhante a outros agentes antibacterianos beta-lactâmicos, o tempo durante o qual a concentração de imipenem excede o CMI ( $T > CMI$ ) demonstrou ter a melhor correlação com a eficácia.

##### Mecanismo de Resistência

A resistência ao Imipenem pode ser devida ao seguinte:  
diminuição da permeabilidade da membrana externa das bactérias Gram-negativas (devido à diminuição da produção de porinas)

imipenem pode ser ativamente retirado das células através de uma bomba de efluxo;

afinidade reduzida das PBPs ao imipenem

imipenem é estável à hidrólise pela maior parte das beta-lactamases, incluindo penicilinas e cefalosporinas produzidas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, com exceção das beta-lactamases hidrolisantes do carbapenem, que são relativamente raras. As espécies resistentes a outros carbapenemes, geralmente expressam resistência cruzada ao imipenem. Não existe resistência cruzada baseada em alvo entre imipenem e agentes das classes das quinolonas, aminoglicosídeos, macrólidos e tetraciclina.

#### Breakpoints

Os breakpoints de CMIs EUCAST do imipenem para diferenciar agentes patogénicos sensíveis (S) e resistentes (R), são as seguintes (V1.1 2010-04-27):

Enterobacteriaceae<sup>1</sup>: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

Pseudomonas spp.<sup>2</sup>: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l

Acinetobacter spp.: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

Staphylococcus spp.<sup>3</sup>: inferida a partir da sensibilidade à cefoxitina

Enterococcus spp.: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l

Streptococcus A, B, C, G: a sensibilidade às betalactamases dos Streptococcus beta-hemolíticos dos grupos A, B, C e G inferida a partir da sensibilidade à penicilina

Streptococcus pneumoniae<sup>4</sup>: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l

Outros streptococci<sup>4</sup>: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l

Haemophilus influenzae<sup>4</sup>: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l

Moraxella catarrhalis<sup>4</sup>: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l

Neisseria gonorrhoeae: não existe evidência de que a Neisseria gonorrhoeae seja um bom alvo para terapêutica com imipenem

Anaeróbios Gram-positivos: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

Anaeróbios Gram-negativos: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

Breakpoints não relacionados com a espécie<sup>5</sup>: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

1 As espécies Proteus e Morganella são considerados alvos fracos para o imipenem.

2 Breakpoints, para Pseudomonas, relacionados com terapêuticas frequentes de dose elevada (1g por cada 6 horas).

3 A sensibilidade de Staphylococci aos carbapenemes é inferida através da sensibilidade à cefoxitina.

4 Estirpes com valores de CMIs acima do breakpoint de sensibilidade são muito raras, ou não foram ainda notificadas. Os testes de identificação e sensibilidade microbiana em qualquer isolado deste tipo, devem ser repetidos, e se o resultado for confirmado, o isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até existir evidência relativamente à resposta clínica para isolados confirmados com CMIs acima do actual breakpoint considerado resistente, o isolado deve ser notificado como resistente.

5 Breakpoints não relacionados com a espécie têm sido determinados com base em dados de FC/FD, e são independentes da distribuição das CMIs de espécies específicas. São para uso apenas em espécies não mencionadas no resumo dos breakpoints específicos para as espécies, ou nas notas de rodapé.

#### Sensibilidade

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, e a informação local relativa à resistência é importante, particularmente quando se tratam de infecções graves. Sempre que necessário, deverá ser procurado aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do medicamento em alguns tipos de infecções é questionável.

Espécies normalmente sensíveis
Aeróbios Gram-positivos
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Meticilina-sensíveis)*
Staphylococcus coagulase negativa (Meticilina-sensíveis)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus do grupo viridans
Aeróbios Gram-negativos
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens
Anaeróbios gram-positivos
Peptostreptococcus spp.**
Clostridium perfringens **
Anaeróbios gram-negativos
Bacteroides fragilis
Grupo do Bacteroides fragilis
Fusobacterium spp.
Prophyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Aeróbios Gram-negativo
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter baumannii
Espécies de resistência inerente
Aeróbios gram-positivos
Enterococcus faecium
Aeróbios Gram-negativo
Algumas estirpes de Burkholderia cepacia (Pseudomonas cepacia)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (Xanthomonas maltophilia, Pseudomonas maltophilia)
Outros

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

\*Todos os estafilococos meticilina-resistentes são resistentes ao imipenem/cilastatina.

\*\* São usados os valores de breakpoints-EUCAST não relacionados com a espécie

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Imipenem

#### Absorção

Em voluntários normais, a perfusão intravenosa de Imipenem/Cilastatina, durante 20 minutos, resultou em picos plasmáticos de imipenem que variaram entre 12 e 20 µg/ml para a dose de 250 mg/250 mg, entre 21 e 58 µg/ml para a dose de 500 mg/500 mg, e entre 41 e 83 µg/ml para a dose de 1000 mg/1000 mg. Após doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg, os picos plasmáticos médios de imipenem foram, respetivamente, 17, 39 e 66 µg/ml. Nestas doses, os níveis plasmáticos de imipenem, diminuíram para valores inferiores a 1 µg/ml, ao fim de 4 a 6 horas.

#### Distribuição

A ligação do imipenem às proteínas séricas humanas é de, aproximadamente, 20%.

#### Biotransformação

Quando administrado isoladamente o imipenem é metabolizado no rim pela dehidropeptidase I. Os níveis de recuperação urinária variam de 5 a 40%, com uma recuperação média de 15-20% em vários estudos.

A cilastatina é um inibidor específico da enzima dehidropeptidase I, e inibe eficazmente o metabolismo do imipenem, de forma a que a administração concomitante de imipenem e cilastatina permite atingir níveis terapêuticos antibacterianos de imipenem, tanto na urina como no plasma.

#### Eliminação

O tempo de semivida plasmática do imipenem foi de uma hora. Aproximadamente 70% do antibiótico administrado, foi recuperado intacto na urina no espaço de 10 horas, e não foi posteriormente detetada qualquer excreção urinária do fármaco. As concentrações de imipenem na urina excederam 10 µg/ml, durante um período de até 8 horas após uma dose de 500 mg/500 mg de Imipenem/Cilastatina. A restante fração da dose administrada foi recuperada na urina, sob a forma de metabolitos sem atividade antibacteriana, e a eliminação fecal do imipenem foi praticamente nula.

Em doentes com função renal normal, sob regimes terapêuticos de Imipenem/Cilastatina em que a frequência de administração foi de 6 em 6 horas, não se observou acumulação de imipenem no plasma ou na urina.

### Cilastatina

#### Absorção

Os picos plasmáticos de cilastatina, após perfusão intravenosa de Imipenem/Cilastatina, durante 20 minutos, variaram entre 21 e 26 µg/ml para a dose de 250 mg/250 mg, entre 21 e 55 µg/ml para a dose de 500 mg/500 mg, e entre 56 e 88 µg/ml para a dose de 1000 mg/1000 mg. Após doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg, os picos plasmáticos médios de cilastatina foram, respetivamente, 22, 42 e 72 µg/ml.

#### Distribuição

A ligação de cilastatina às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 40%.

#### Biotransformação e eliminação

A semivida plasmática da cilastatina é de aproximadamente 1 hora. Cerca de 70-80% da dose de cilastatina foi recuperada, inalterada, na urina, sob a forma de cilastatina, em 10 horas após a administração de Imipenem/Cilastatina. Após este momento, não se detetou mais cilastatina na urina. Aproximadamente 10% da dose administrada foi encontrada na forma do metabolito N-acetil, que possui uma atividade inibitória da dehidropeptidase comparável à da cilastatina. A atividade da dehidropeptidase I no rim retorna aos níveis normais pouco depois da eliminação da cilastatina da corrente sanguínea.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### Compromisso Renal

Após a administração intravenosa de uma dose única de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatina Hikma, a área sob a curva (AUC) do imipenem aumentou 1,1 vezes, 1,9 vezes e 2,7 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina (CrCl) de 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderado (CrCl de 30- <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), e grave (CrCl <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), respetivamente, quando comparado com indivíduos com função renal normal (CrCl >80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), e as AUCs da cilastatina aumentaram 1,6 vezes, 2,0 vezes, e 6,2 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, quando comparado com indivíduos com função renal normal. Após a administração intravenosa de uma dose única de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatina Hikma, 24 horas após hemodiálise, as AUCs para o imipenem e cilastatina foram 3,7 vezes e 16,4 vezes maiores, respetivamente, quando comparado com indivíduos com função renal normal. A recuperação urinária, a depuração renal e a depuração plasmática do imipenem e da cilastatina diminuíram com a diminuição da função renal após administração intravenosa de Imipenem/Cilastatina Hikma. Nos doentes com a função renal comprometida é necessário o ajuste de dose (ver secção 4.2).

##### Insuficiência Hepática

A farmacocinética do imipenem em doentes com insuficiência hepática não foi ainda estabelecida. Devido à limitada extensão do metabolismo hepático do imipenem, não se espera que a sua farmacocinética seja afetada pela afeção hepática. Desta forma, não é recomendado qualquer ajuste de dose em doentes com afeção hepática (ver secção 4.2).

##### População pediátrica

A depuração média (CL) e o volume de distribuição (Vdss) para o imipenem, foram aproximadamente 45% mais elevados em doentes pediátricos (3 meses a 14 anos)

do que em adultos. A AUC para o imipenem, após administração de 15/15 mg/kg de peso corporal de imipenem/cilastatina a doentes pediátricos, foi aproximadamente 30% mais elevada do que a exposição em adultos em tratamento com a dose de 500 mg/500 mg. Na dose mais elevada, a exposição após a administração de 25/25 mg/kg de imipenem/cilastatina a crianças, foi 9% mais elevada quando comparado com a exposição em adultos a receber a dose de 1000 mg/1000 mg.

#### Idosos

Em voluntários idosos saudáveis (65 a 75 anos de idade com função renal normal para a idade), a farmacocinética de uma dose única de Imipenem/Cilastatina Hikma 500 mg/500 mg, administrado por via intravenosa durante 20 minutos, foi consistente com a farmacocinética esperada em indivíduos com compromisso renal ligeiro, para os quais não é considerado necessário o ajuste da dose. A semivida plasmática média do imipenem e da cilastatina, foi  $91 \pm 7,0$  minutos e  $69 \pm 15$  minutos, respetivamente. Doses múltiplas não tiveram efeito na farmacocinética tanto do imipenem como da cilastatina, e não se observou acumulação de imipenem/cilastatina (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam especiais riscos para o ser humano, segundo estudos toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos em animais revelaram que a toxicidade produzida pelo imipenem, enquanto agente único, é limitada ao rim. A administração concomitante de cilastatina com imipenem numa proporção 1:1 evitou os efeitos nefrotóxicos do imipenem em coelhos e macacos. Os resultados disponíveis sugerem que a cilastatina previne a nefrotoxicidade ao impedir a entrada do imipenem nas células tubulares.

Um estudo de teratogenicidade com imipenem-cilastatina sódica em fêmeas de macaco cynomolgus grávidas, em doses de 40 mg/40 mg/kg/dia (bólus intravenoso) resultou em toxicidade materna, incluindo eméese, falta de apetite, perda de peso, diarreia, aborto e morte, em alguns casos. Quando foram administradas doses de imipenem-cilastatina sódica (aproximadamente 100 mg/100 mg/kg/dia, ou aproximadamente 3 vezes a dose intravenosa diária habitualmente recomendada em humanos) a fêmeas de macaco cynomolgus grávidas, a uma taxa de perfusão que simula o uso clínico humano, observou-se uma intolerância materna mínima (eméese ocasional), não ocorreram mortes maternas, nem houve evidência de teratogenicidade, mas observou-se um aumento de perda embrionária em relação ao grupo de controlo (ver secção 4.6).

Não foram realizados estudos de longa duração em animais, que permitissem avaliar o potencial carcinogénico de Imipenem-Cilastatina.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Hidrogenocarbonato de sódio.

### 6.2 Incompatibilidades

Imipenem/Cilastatina é quimicamente incompatível com lactato e não pode ser reconstituído em soluções que o contenham. No entanto, pode ser administrado num sistema IV, através do qual seja perfundida uma solução de lactato.

Imipenem/Cilastatina não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

Fechado: 3 anos

Após reconstituição:

A solução diluída deve ser utilizada de imediato. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e a finalização da perfusão intravenosa não deve exceder duas horas.

Não congelar a solução reconstituída.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter os frascos na embalagem exterior.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro tipo III incolor, com 20 ml de capacidade, fechado com rolha bromobutílica de 20 mm de diâmetro.

1 frasco/embalagem (frasco de 20 ml)

10 frascos/embalagem (frascos de 20 ml)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco destina-se a uma única utilização.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### Reconstituição

O conteúdo de cada frasco para injetáveis tem de ser transferido para 100 ml de uma solução para perfusão apropriada (ver secção 6.2 e 6.3): Cloreto de Sódio a 0,9%. Em circunstâncias excepcionais, em que, por motivos clínicos não possa ser utilizado cloreto de sódio a 0,9%, pode ser utilizada Glicose a 5%.

Uma sugestão de procedimento é adicionar aproximadamente 10 ml da solução de perfusão adequada ao frasco para injectáveis. Agite bem e transfira a mistura resultante para o recipiente da solução de perfusão.

ATENÇÃO: a Mistura não é para perfusão direta.

Repetir com 10 ml adicionais da solução de perfusão para garantir a transferência completa do conteúdo do frasco para injetáveis para a solução de perfusão. A mistura resultante deve ser agitada até estar límpida.

A concentração da solução reconstituída, após o processo acima descrito é de aproximadamente 5 mg/ml para o imipenem e para a cilastatina.

Alterações na cor, de incolor para amarelado, não afectam a potência do medicamento.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica, S.A.,  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B  
Fervença 2705-906  
Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: 351-21-960 84 10 / Fax: 351-21-961 51 02  
E-mail: portugalgeral@hikma.com

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5339122, 5339130

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de Outubro de 2010

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2020