imipeném monoidratado + cilastatina sódica

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável 500mg/500mg

imipeném monoidratado + cilastatina sódica
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Pó para solução injetável.
Caixas contendo 25 frascos-ampola contendo pó estéril equivalente a 500 mg de imipeném e 500 mg de cilastatina.

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém 530,11 mg de imipeném monoidratado equivalente a 500 mg de imipeném e 532,19 mg de cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina
(excipiente: bicarbonato de sódio).
Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é tamponado com bicarbonato de sódio para fornecer soluções com pH na faixa de 6,5 a 8,5. Não ocorrem alterações significativas do pH quando as soluções são preparadas e utilizadas de acordo com as instruções. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica contém 37,5 mg de sódio (1,6 mEq).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento
A atividade de imipeném monoidratado + cilastatina sódica contra um espectro excepcionalmente amplo de patógenos o torna particularmente útil para o tratamento de infecções polimicrobianas e mistas, aeróbias e anaeróbias, assim como para a terapêutica inicial anterior à identificação do organismo causador da infecção. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é indicado para o tratamento das seguintes infecções, quando causadas por organismos suscetíveis:
-infecções intra-abdominais;
-infecções do trato respiratório inferior;
-infecções ginecológicas;
-septicemias;
-infecções do trato geniturinário;
-infecções dos ossos e articulações;
-infecções de pele e tecidos moles;
-endocardite.

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é indicado para o tratamento de infecções mistas causadas por cepas suscetíveis de bactérias aeróbias e anaeróbias. A maioria dessas infecções está associada à contaminação pela flora fecal ou pela flora originada da vagina, pele e boca. O *Bacteroides fragilis* é o patógeno anaeróbio mais comumente encontrado nessas infecções mistas e é usualmente resistente aos aminoglicosídeos, cefalosporinas e penicilinas; de qualquer maneira, esse patógeno é usualmente suscetível ao imipeném. A associação de imipeném + cilastatina sódica demonstrou eficácia contra muitas infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, resistentes às cefalosporinas, incluindo cefazolina, cefoperazona, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, moxalactam, cefamandola, ceftazidima e ceftriaxona. De forma semelhante, muitas infecções causadas por organismos resistentes aos aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina, tobramicina) e/ou penicilinas (ampicilina, carbenicilina, penicilina-G, ticarcilina, piperacilina, azlocilina e mezlocilina) respondem ao tratamento com imipeném + cilastatina sódica. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica não é indicado para o tratamento de meningite.

Profilaxia
Imipeném monoidratado + cilastatina sódica também é indicado para a prevenção de certas infecções pós-operatórias, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos contaminados ou potencialmente contaminados ou nos casos em que a ocorrência de infecção pós-operatória possa ser particularmente grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em um estudo clínico aberto, com comparador ativo, a eficácia de um esquema de 2 doses de imipeném/cilastatina (2,0 g/2,0 g), um esquema de quatro doses de imipeném/cilastatina (3,0 g/3,0 g) versus um esquema de 3 doses de cefuroxima/metronidazol (3,0 g/1,0 g) foi avaliado em 254 pacientes submetidos a cirurgias colorretais. A eficácia foi definida como a prevenção de infecções locais pós-cirúrgicas em 6 e 8 semanas após a cirurgia. As taxas

de infecção nos grupos de imipeném/cilastatina tratados com 2,0 g/2,0 g, 3,0 g/3,0 g e cefuroxima/metronidazol foram de 40%, 32% e 28%, respectivamente. O estudo mostrou que a administração de imipeném/cilastatina em esquemas de quatro (3,0 g/3,0 g) ou duas doses (2,0 g/2,0 g) é comparável ao esquema de 3 doses de cefuroxima/metronidazol para a prevenção de infecções pós-cirúrgicas graves. Em um estudo multicêntrico aberto, a eficácia do imipeném/cilastatina foi avaliada em 135 pacientes (média de idade de 50 anos, variação de 15-91 anos) com bacteremia e sinais clínicos de infecção. Foram administrados imipeném/cilastatina a cada 6 horas durante uma média de 13 dias (intervalo de 2 a 42 dias) em uma dose média de 2,1 g/2,1 g por dia (variação de 0,75 g/0,75 g a 4,0 g/4,0 g). A fonte de bacteremia foi definida em 124 pacientes e incluiu infecção do trato urinário (30), abscesso intra-abdominal (23), infecção respiratória (22), infecção da pele e anexos (18), abscesso pélvico (12), endocardite (11), dispositivo intravascular infectado (5) e infecção articular (3). O tratamento com imipeném/cilastatina resultou na erradicação bem-sucedida de 98% dos 153 isolados de patógenos infectantes, e 90% dos pacientes foram considerados cura ou melhora clínica. Em outro estudo multicêntrico, a eficácia de imipeném/cilastatina foi avaliada em 256 de 338 pacientes admitidos (média de idade de 52 anos, variação de 23 a 87 anos) para 286 infecções graves a moderadamente graves microbiologicamente comprovadas que incluíram infecção do trato respiratório (54), infecção abdominal (73), infecção da pele e tecidos moles (67), infecção do trato urinário (50), infecção sistêmica (22), infecção ginecológica (16) e outras infecções (4). Foi administrada uma dose média de 1,6 g/1,6 g (variação de 1,0 g/1,0 g a 3,0 g/3,0 g) ao dia de imipeném/cilastatina durante em média 8,4 dias (intervalo de 1 a 30 dias). O tratamento com imipeném/cilastatina resultou na erradicação bem-sucedida de 79% dos patógenos e 92% dos pacientes foram considerados cura ou melhora clínica. Em uma meta-análise retrospectiva de 7 estudos multicêntricos, a eficácia do imipeném/cilastatina foi avaliada em 1243 infecções de 1186 pacientes (faixa etária média de 40 a 52 anos), dos quais 23% a 46% foram considerados criticamente doentes, e 69% a 95% apresentavam outra(s) doença(s) subjacente(s). Noventa por cento (90%) dos pacientes foram tratados com doses diárias ≤ 2,0 g/2,0 g de imipeném/cilastatina. A eficácia clínica global (definida como cura ou melhora) foi demonstrada em 92% das infecções. A eficácia clínica da terapia com imipeném/cilastatina para infecções em vários sistemas corporais variou de 83% a 95%, e as taxas de erradicação bacteriana variaram de 75% a 98%, conforme descrito na tabela abaixo:

Sistema Corporal	N° de infecções curadas e melhoradas / N° de infecções (%)	Taxas de erradicação
Pele e tecidos moles	310/326 (95)	85%
Respiratório	202/238 (85)	76%
Geniturinário	294/309 (95)	75% (trato urinário) / 95% (trato genital)
Intra-abdominal	161/176 (91)	87%
Septicemia e endocardite	107/113 (95)	98%
Ossos e articulações	70/75 (93)	84%
Outros*	5/6 (83)	Não disponível
Total	1.149/1.243 (92)	Não disponível

Nota: como alguns pacientes apresentavam mais do que uma infecção, o número total de infecções é maior que o número total de pacientes.

* Inclui otite aguda e crônica, mastoidite e abscesso cerebral.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é um antibiótico betalactâmico de amplo espectro, apresentado em formulação para infusão intravenosa. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica consiste em dois componentes: imipeném, o qual pertence à classe de antibióticos betalactâmicos, as tienamicinas; e cilastatina sódica, um inibidor enzimático específico, que bloqueia o metabolismo renal do imipeném e aumenta substancialmente sua concentração no trato urinário. A proporção, em termos de peso, do imipeném e da cilastatina sódica em imipeném monoidratado + cilastatina sódica é de 1:1. A classe de antibióticos das tienamicinas, à qual pertence o imipeném, caracteriza-se por um potente espectro de ação bactericida, mais amplo do que o proporcionado por qualquer outro antibiótico estudado.

Farmacologia Humana: administração intravenosa

Imipeném

Em voluntários normais, a infusão intravenosa de imipeném + cilastatina sódica durante 20 minutos resultou em níveis de picos plasmáticos de imipeném que variaram de 12 a 20 mcg/mL com a dose de 250 mg, de 21 a 58 mcg/mL com a dose de 500 mg e de 41 a 83 mcg/mL com a dose de 1.000 mg. Os níveis médios dos picos plasmáticos de imipeném após doses de 250, 500 e 1.000 mg foram de 17, 39 e 66 mcg/mL, respectivamente. Nessas doses, os níveis plasmáticos da atividade antimicrobiana de imipeném diminuem para < 1 mcg/mL ou menos em 4 a 6 horas. A meia-vida plasmática de imipeném foi de 1 hora. Aproximadamente 70% do antibiótico administrado foi recuperado intacto na urina no período de 10 horas, e não foi detectável excreção urinária adicional do fármaco. As concentrações urinárias de imipeném superaram 10 mcg/mL por até 8 horas após uma dose de 500 mg da associação de imipeném + cilastatina sódica.

O restante da dose administrada foi recuperado na urina na forma de metabólitos antibacterialmente inativos; e a eliminação fecal de imipeném é basicamente nula. Não foi observado nenhum acúmulo de imipeném no plasma ou na urina com a administração da associação de imipeném + cilastatina sódica a cada 6 horas em pacientes com função renal normal. A administração concomitante de imipeném + cilastatina sódica com probenecida resultou

em aumentos mínimos nos níveis plasmáticos e na meia-vida plasmática do imipeném. A recuperação urinária do princípio ativo (não metabolizado) imipeném diminuiu para aproximadamente 60% da dose quando a associação de imipeném + cilastatina sódica foi administrada com a probenecida. Quando administrado isoladamente, o imipeném é metabolizado pelos rins pela desidropeptidase-I. As recuperações urinárias individuais variaram de 5 a 40%, com recuperação média de 15-20% em vários estudos. A taxa de ligação do imipeném a proteínas séricas humanas é de aproximadamente 20%.

Níveis nos tecidos e fluidos corporais de imipeném após uma dose de 1 grama de imipeném + cilastatina sódica

Local	mcg/mL ou mcg/g de tecido	Tempo de amostragem (h)
Humor vítreo	3,4	3,5
Humor aquoso	2,99	2,0
Tecido pulmonar	5,6	1,0
Esputo	2,1	1,0
Pleural	22,0	1,0
Peritoneal	23,9	2,0
Bile	5,3	2,25
FCE meninges não inflamadas meninges inflamadas	1,0 2,6	4,0 2,0
Fluido prostático	0,2	1,0 - 1,5
Tecido prostático	5,3	1,0 - 2,75
Tubas uterinas	13,6	1,0
Endométrio	11,1	1,0
Miométrio	5,0	1,0
Osso	2,6	1,0
Fluido intersticial	16,4	1,0
Pele	4,4	1,0
Fáscia	4,4	1,0

Cilastatina

A cilastatina é um inibidor específico da enzima desidropeptidase-I, que inibe efetivamente o metabolismo do imipeném, de forma que a administração concomitante de imipeném com a cilastatina permite que sejam atingidos níveis antibacterianos terapêuticos de imipeném tanto na urina como no plasma. Após uma infusão intravenosa de 20 minutos de imipeném + cilastatina, os níveis plasmáticos de pico da cilastatina, variaram de 21 a 26 mcg/mL para a dose de 250 mg, de 21 a 55 mcg/mL para a dose de 500 mg e de 56 a 88 mcg/mL para a dose de 1.000 mg. A média dos picos de níveis plasmáticos de cilastatina após doses de 250, 500 e 1.000 mg foram de 22, 42 e 72 mcg/mL, respectivamente. A meia-vida plasmática da cilastatina é de aproximadamente de 1hora. Cerca de 70-80% da dose de cilastatina foram recuperados de forma inalterada na urina como fármaco original no período de 10 horas após a administração de imipeném + cilastatina sódica. Subsequentemente, não foi detectada mais cilastatina na urina. Aproximadamente, 10% foram encontrados como o metabólito N-acetil, o qual teve atividade inibitória contra a desidropeptidase comparável a do fármaco mãe. A atividade da desidropeptidase-I nos rins retorna aos níveis normais logo após a eliminação da cilastatina da circulação sanguínea. A administração concomitante da associação de imipenem + cilastatina sódica com a probenecida dobrou o nível plasmático e a meia-vida da cilastatina, porém não apresentou nenhum efeito sobre a recuperação urinária da cilastatina. A taxa de ligação da cilastatina às proteínas séricas humanas é de aproximadamente 40%.

Microbiologia

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é um potente inibidor da síntese da parede celular bacteriana e é bactericida contra um amplo espectro de patógenos Gram-positivos e Gram-negativos, aeróbios e anaeróbios. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica compartilha com as cefalosporinas e penicilinas mais novas um amplo espectro de atividade contra as espécies Gram-negativas, mas é único no que diz respeito à retenção da elevada potência contra espécies Gram-positivas, previamente associada apenas aos antibióticos betalactâmicos mais antigos, cujo espectro de atividade era menos amplo. O espectro de atividade de imipeném monoidratado + cilastatina sódica inclui *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis* e *Bacteroides fragilis*, um grupo diverso de patógenos problemáticos, comumente resistente a outros antibióticos Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é resistente à degradação por betalactamases bacterianas, o que o torna ativo contra uma alta porcentagem de microrganismos, tais como: *Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp*. e *Enterobacter spp*., cuja resistência é inerente à maioria dos antibióticos betalactâmicos.

O espectro antibacteriano de imipeném monoidratado + cilastatina sódica é mais amplo do que o de qualquer outro antibiótico estudado e inclui praticamente todos os patógenos de importância clínica. Os organismos contra os quais é imipeném monoidratado + cilastatina sódica usualmente ativo in vitro são:

Aeróbios Gram-negativos

Achromobacter spp.; Acinetobacter spp. (anteriormente *Mima-Herellea); Aeromonas hydrophila; Alcaligenes spp.*; *Bordetella bronchicanis*; *Bordetella bronchiseptica*; *Bordetella pertussis*; *Brucella melitensis*; *Campylobacter spp*.; *Capnocytophaga spp.; Citrobacter spp*.; *Citrobacter koseri* (anteriormente *Citrobacter diversus); Citrobacter freundii; Eikenella corrodens; Enterobacter spp*.; *Enterobacter aerogenes; Enterobacter agglomerans; Enterobacter cloacae; Escherichia coli; Gardnerella vaginalis; Haemophilus ducreyi; Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de betalactamase); *Haemophilus parainfluenzae; Hafnia alvei; Klebsiella spp.; Klebsiella oxytoca; Klebsiella ozaenae; Klebsiella pneumoniae; Moraxella spp.; Morganella morganii* (anteriormente *Proteus morganii); Neisseria gonorrhoeae* (incluindo cepas produtoras de penicilinases); *Neisseria meningitidis; Pasteurella spp.; Pasteurella multocida; Plesiomonas shigelloides; Proteus spp.; Proteus mirabilis; Proteus vulgaris; Providencia spp.; Providencia alcalifaciens;*

Providencia rettgeri (anteriormente *Proteus rettgeri*); *Providencia stuartii; Pseudomonas spp.***, *Pseudomonas aeruginosa; Pseudomonas fluorescens; Burkholderia pseudomallei* (anteriormente *Pseudomonas pseudomallei*); *Pseudomonas putida; Burkholderia stutzeri* (anteriormente *Pseudomonas stutzeri*); *Salmonella spp.; Salmonella typhi; Serratia spp*.; *Serratia proteamaculans* (anteriormente *Serratia liquefaciens*); *Serratia marcescens*; *Shigella* spp.; *Yersinia spp*. (anteriormente *Pasteurella*); *Yersinia enterocolitica*; *Yersinia pseudotuberculosis.*

***Xanthomonas maltophilia* (anteriormente *Pseudomonas maltophilia*) e algumas cepas de *Burkholderia cepacia* (anteriormente *Pseudomonas cepacia*) não são, em geral, suscetíveis ao imipeném.

Aeróbios Gram-positivos

Bacillus spp.; Enterococcus faecalis; Erysipelothrix rhusiopathiae; Listeria monocytogenes; Nocardia spp.; Pediococcus spp.; Staphylococcus aureus (incluindo cepas produtoras de penicilinases); *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas produtoras de penicilinases); *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus agalactiae*; estreptococos do Grupo C; estreptococos do Grupo G; *Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes*; estreptococos do grupo viridans (incluindo cepas alfa e gama-hemolíticas). *Enterococcus faecium* e estafilococos resistentes à meticilina não são suscetíveis ao imipeném monoidratado + cilastatina sódica.

Anaeróbios Gram-negativos

Bacteroides spp.; Bacteroides distasonis; Bacteroides fragilis; Bacteroides ovatus; Bacteróides thetaiotaomicron; Bacteroides uniformis; Bacteroides vulgatus; Bilophila wadsworthia; *Fusobacterium spp.; Fusobacterium necrophorum; Fusobacterium nucleatum; Porphyromonas asaccharolytica* (anteriormente *Bacteroides asaccharolyticus*); *Prevotella bivia* (anteriormente *Bacteroides bivius*); *Prevotella disiens* (anteriormente *Bacteroides disiens*); *Prevotella intermédia* (anteriormente *Bacteroides intermedius)*; *Prevotella melaninogenica* (anteriormente *Bacteroides melaninogenicus*); *Veillonella spp*.

Anaeróbios Gram-positivos

Actinomyces spp.; Bifidobacterium spp.; Clostridium spp.; Clostridium perfringens; Eubacterium spp.; Lactobacillus spp.; Mobiluncus spp.; Microaerophilic streptococcus; Peptococcus spp.; *Peptostreptococcus spp.; Propionibacterium spp* (incluindo *P.acnes*).

Outros

Mycobacterium fortuitum; Mycobacterium smegmatis.

Testes in vitro mostram que, contra alguns isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, o imipeném age de forma sinérgica com os antibióticos aminoglicosídeos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Há algumas evidências clínicas e laboratoriais de alergenicidade cruzada parcial entre imipeném + cilastatina e outros antibióticos betalactâmicos, penicilinas e cefalosporinas. Foram relatadas reações graves (inclusive anafilaxia) com a maioria dos betalactâmicos. Antes de utilizar imipeném monoidratado + cilastatina sódica é preciso informar-se cuidadosamente a respeito de reações de hipersensibilidade prévia aos antibióticos betalactâmicos. Se ocorrer reação alérgica com imipeném monoidratado + cilastatina sódica o medicamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas medidas adequadas. Relatos de casos na literatura têm demonstrado que a coadministração de carbapenéns, incluindo imipeném, a pacientes que recebem ácido valproico ou divalproex sódico resulta na redução da concentração de ácido valproico. As concentrações de ácido valproico podem cair abaixo da faixa terapêutica como resultado dessa interação e por consequência aumentar o risco de crises epiléticas. O aumento da dose de ácido valproico ou divalproex sódico pode não ser suficiente para superar essa interação. O uso concomitante de imipeném e ácido valproico/divalproex sódico geralmente não é recomendado. Outros antibactericidas diferentes de carbapenéns devem ser considerados para tratar infecções de pacientes cujas crises são bem controladas com ácido valproico ou divalproex sódico. Se a administração de imipeném monoidratado + cilastatina sódica for necessária, deve-se considerar o tratamento suplementar anticonvulsivante (veja interações medicamentosas). Tem sido relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos, cuja gravidade pode variar de leve a potencialmente fatal; esses medicamentos, portanto, devem ser prescritos com cautela a indivíduos com histórico de doença gastrintestinal, particularmente colite. É importante considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa em pacientes que desenvolvem diarreia em associação com o uso de antibióticos. Ainda que os estudos indiquem que uma toxina produzida pelo *clostridium difficile* seja a principal causa de colite associada aos antibióticos, outras causas devem ser consideradas.

Gravidez e amamentação

Categoria: B

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica deverá ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos para o feto.

Foi detectado imipeném no leite humano; se o uso de imipeném monoidratado + cilastatina sódica for considerado essencial, a paciente deve suspender a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou de cirurgião-dentista.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Pediatria

Não existem dados clínicos suficientes para recomendar o uso de imipeném + cilastatina para crianças com idade inferior a 3 meses ou para crianças com insuficiência renal (creatinina sérica > 2 mg/dl) (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR em "Tratamento: esquema posológico pediátrico (crianças com 3 meses de idade ou mais)).

Idosos

Não foram observadas diferenças na segurança e na eficácia entre indivíduos com 65 anos de idade ou mais e indivíduos mais jovens, no entanto, maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser controlada. Como os pacientes idosos são mais propensos a apresentarem uma diminuição da função renal, deve-se ter cautela na escolha na dose, e talvez seja útil monitorar a função renal. O ajuste de dose baseado na idade não é necessário.

Sistema nervoso central

A exemplo de outros antibióticos betalactâmicos, com a formulação IV, têm sido relatadas reações adversas no SNC tais como mioclonias, estados confusionais ou convulsões, especialmente quando a posologia recomendada com base no peso corpóreo e na função renal forem ultrapassadas. Essas experiências têm sido mais frequentes em pacientes com distúrbios do SNC (por exemplo, lesões cerebrais ou histórico de convulsões) e/ou comprometimento da função renal, quando pode haver acúmulo do medicamento. Portanto, a estrita observação dos esquemas posológicos recomendados é impreterível, especialmente nesses pacientes (ver item 8. "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). A medicação anticonvulsivante deve ser mantida nos casos de pacientes com distúrbios convulsivantes conhecidos. Se ocorrerem tremores focais, mioclonias ou convulsões, os pacientes devem ser submetidos à avaliação neurológica e colocados sob tratamento anticonvulsivante, se este ainda não estiver sendo utilizado. Se os sintomas neurológicos persistirem, a posologia de imipeném monoidratado + cilastatina sódica deverá ser reduzida ou interrompida. Os pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 5 ml/min/1,73m^2 não devem receber imipeném monoidratado + cilastatina sódica, a menos que seja instituída hemodiálise em 48 horas. Para pacientes sob hemodiálise, imipeném monoidratado + cilastatina sódica é recomendado apenas se os benefícios superarem o risco potencial de convulsões.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram relatadas convulsões generalizadas em pacientes que receberam ganciclovir e imipeném monoidratado + cilastatina sódica. Esses medicamentos não devem ser utilizados concomitantemente, a menos que os benefícios superem os riscos potenciais (ver item 8. "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Relatos de casos na literatura têm demonstrado que a coadministração de carbapenéns, incluindo imipeném, a pacientes que recebem ácido valproico ou divalproex sódico, resulta na redução da concentração de ácido valproico. As concentrações de ácido valproico podem cair abaixo da faixa terapêutica como resultado desta interação, e por consequência aumentar o risco de crises epiléticas. Apesar de o mecanismo dessa interação ser desconhecido, dados de estudos in vitro e em animais sugerem que carbapenéns podem inibir a hidrólise do metabólito glicuronida do ácido valproico (VPA-g) de volta a ácido valproico, reduzindo assim a concentração sérica de ácido valproico (ver item 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica deve ser armazenado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15 a 30°C) e poder ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. A estabilidade do medicamento após a reconstituição está descrita no item 8. "POSOLOGIA E MODO DE USAR".

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Aspecto físico: pó branco a amarelado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é apresentado em formulação para infusão intravenosa. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica pode ser administrado através de um sistema fechado de infusão. Este produto destina-se somente ao uso IV, e não deve ser utilizado por vias de administração IM ou subcutânea. As recomendações posológicas para imipeném monoidratado + cilastatina sódica representam a quantidade de imipeném a ser administrada. A quantidade equivalente de cilastatina também está presente na solução. A posologia diária total e a via de administração de imipeném monoidratado + cilastatina sódica devem ser decididas com base no tipo e na gravidade da infecção; a posologia diária total deve ser administrada em doses iguais divididas, considerando-se o grau de suscetibilidade do(s) patógeno(s), a função renal e o peso corpóreo.

Infusão intravenosa

Tratamento: esquema posológico para adultos com função renal normal

As doses citadas na Tabela 1 foram calculadas com base em um paciente com função renal normal (depuração plasmática de creatinina >70 mL/min/1,73m^2) e peso corpóreo ≥ 70 kg. A dose para pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 70 mL/min/1,73m^2 (veja Tabela 2) e/ou peso corpóreo < 70Kg deverá ser reduzida. A redução em função do peso corpóreo é especialmente importante para pacientes com peso muito baixo e/ou insuficiência renal moderada/grave. A maioria das infecções responde a uma dose diária de 1 a 2 g, administrada em 3 ou 4 doses divididas. Para o

tratamento de infecções moderadas, também pode ser usado um esquema posológico de 1g duas vezes ao dia. Em infecções causadas por organismos menos suscetíveis, a posologia diária de imipeném monoidratado + cilastatina sódica pode ser aumentada para 4g por dia, no máximo, sem exceder 50 mg/kg/dia, devendo prevalecer a menor dosagem. Cada dose ≤ 500mg de imipeném monoidratado + cilastatina sódica deve ser dada por infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos. Cada dose > 500 mg deve ser infundida durante 40 a 60 minutos. A velocidade de infusão deve ser diminuída se o paciente apresentar náuseas durante a infusão.

Tabela 1: Esquema posológico de imipeném monoidratado + cilastatina sódica, para adultos com função renal normal e peso corpóreo ≥ 70kg*

Gravidade da infecção	**Dose (mg) de imipeném**	**Intervalo entre as doses**	**Dose diária total**
Leve	250 mg	6h	1 g
Moderada	500 mg 1.000 mg	8h 12h	1,5 g 2,0 g
Grave - sensibilidade completa	500 mg	6h	2,0 g
Grave e/ou com risco de vida - em razão de organismos, menos sensíveis (principalmente de algumas cepas de *P. Aeruginosa)*	1.000 mg 1.000 mg	8h 6h	3,0 g 4,0 g

*Deve ser feita redução proporcional posterior na dose administrada para pacientes com peso corpóreo inferior a 70Kg.

Por causa da grande atividade antimicrobiana de imipeném monoidratado + cilastatina sódica, a dose diária total máxima recomendada não deve exceder 50 mg/kg/dia ou 4 g/dia, devendo prevalecer a menor dosagem. Entretanto, pacientes com fibrose cística e com função renal normal foram tratados com doses de até 90 mg/kg/dia de imipeném monoidratado + cilastatina sódica, divididas, não excedendo 4g/dia. Imipeném + cilastatina sódica foi utilizado com sucesso como monoterapia em pacientes imunodeprimidos com câncer, para o tratamento de infecções confirmadas ou suspeitas, tais como septicemia.

Tratamento: esquema posológico para adultos com insuficiência renal

Para determinar a redução da dose para adultos com insuficiência renal:

A dose diária total é selecionada com base na Tabela1, considerando-se as características da infecção.

O esquema de dose reduzida apropriado é selecionado na Tabela 2, com base na dose diária da Tabela 1 e na categoria da depuração plasmática de creatinina do paciente (para saber o tempo de infusão, veja tratamento: esquema posológico para adultos com função renal normal).

Tabela 2: Dose reduzida de imipeném monoidratado + cilastatina sódica para adultos com insuficiência renal e peso corpóreo ≥ 70 kg*

Depuração plasmática de creatinina (mL/min/1,73m^2)			
Dose diária total a partir da Tabela 1	41-70	21-40	6-20
1,0 g/dia 1,5 g/dia 2,0 g/dia 3,0 g/dia 4,0 g/dia	250 mg cada 8h 250 mg cada 6h 500 mg cada 8h 500 mg cada 6h 750 mg cada 8h	250 mg cada 12h 250 mg cada 8h 250 mg cada 6 h 500 mg cada 8h 500 mg cada 6h	250 mg cada 12h 250 mg cada 12h 250 mg cada 12h 500 mg cada 12h 500 mg cada 12h

*Deve ser feita redução proporcional posterior na dose administrada para pacientes com peso corpóreo inferior a 70 kg.

Quando for utilizada a dose de 500 mg em pacientes com depuração plasmática de creatinina de 6-20 mL/min/1,73m^2 pode haver aumento do risco de convulsões. Pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 5 mL/min/1,73m^2 não devem receber imipeném monoidratado + cilastatina sódica, a menos que seja instituída hemodiálise em 48 horas.

Hemodiálise:

Ao tratar pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 5 mL/min/1,73m^2 que estão sendo submetidos à hemodiálise, utilize as recomendações posológicas para pacientes com depuração plasmática de creatinina de 6-20 mL/min/1,73m^2 (veja tratamento: esquema posológico para adultos com insuficiência renal). Tanto a cilastatina quanto o imipeném são removidos da circulação durante a hemodiálise. O paciente deve receber imipeném monoidratado + cilastatina sódica após a hemodiálise e a cada 12 horas a partir do final da seção de hemodiálise. Pacientes sob diálise, especialmente aqueles com histórico de doença do SNC, devem ser cuidadosamente monitorizados; imipeném monoidratado + cilastatina sódica é recomendado apenas para pacientes que estão sendo submetidos à hemodiálise quando o benefício superar o risco potencial de convulsões (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E

PRECAUÇÕES). Atualmente não existem dados adequados para se recomendar o uso de imipeném monoidratado + cilastatina sódica para pacientes sob diálise peritoneal. A função renal de pacientes idosos pode não ser precisamente determinada pela medida da ureia ou da creatinina isoladamente. Sugere-se a determinação da depuração plasmática de creatinina para orientação do esquema posológico para esses pacientes.

Profilaxia: esquema posológico para adultos

Para profilaxia de infecções pós-cirúrgicas em adultos, devem ser administrados 1.000 mg de imipeném monoidratado + cilastatina sódica por via intravenosa durante a indução da anestesia e 1.000 mg três horas mais tarde. Para cirurgias de alto risco (por exemplo, colorretais), duas doses adicionais de 500mg podem ser administradas 8 e 16 horas após a indução.

Não há dados suficientes para se recomendar uma dose profilática para pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 70 mL/min/1,73m^2 .

Tratamento: esquema posológico pediátrico (crianças com 3 meses de idade ou mais).

Para crianças e bebês, recomenda-se o seguinte esquema posológico:

a) crianças com peso corpóreo ≥ 40 kg devem receber as doses recomendadas para adultos.

b) crianças e bebês com peso corpóreo <40 kg devem receber 15 mg/kg a cada 6 horas. A dose total diária não deve exceder 2 g.

Os dados clínicos não são suficientes para recomendar a administração para crianças com idade inferior a três meses ou para pacientes pediátricos com insuficiência renal (creatinina sérica>2 mg/dL). Imipeném monoidratado + cilastatina sódica não é recomendado para o tratamento de meningite. Se houver suspeita de meningite, deve ser utilizado antibiótico apropriado. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica pode ser utilizado em crianças com septicemia, desde que não haja suspeita de meningite.

Reconstituição, solução intravenosa

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica para infusão intravenosa é apresentado como um pó estéril, em frascos contendo o equivalente a 500mg de imipeném e 500mg de cilastatina. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica é tamponado com bicarbonato de sódio para fornecer soluções com pH na faixa de 6,5 a 8,5. Não ocorrem alterações significativas do pH quando as soluções são preparadas e utilizadas de acordo com as instruções. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica contém 37,5 mg de sódio (1,6 mEq).

O pó estéril de imipeném monoidratado + cilastatina sódica deve ser reconstituído conforme demonstrado na Tabela 3. Agite o frasco até obter uma solução límpida. Variações na coloração, do incolor ao amarelo, não afetam a potência do produto.

Tabela 3: Reconstituição de imipeném monoidratado + cilastatina sódica

Dose de imipeném monoidratado + cilastatina sódica (mg de imipeném)	**Volume de diluente a ser adicionado (mL)**	**Concentração média aproximado de imipeném monoidratado + cilastatina sódica (mg/mL de imipeném)**
500	100	5

Suspenda o conteúdo dos frascos e transfira para 100 mL de uma solução apropriada para infusão.

Uma sugestão de procedimento é adicionar ao frasco aproximadamente 10 mL da solução para infusão. Agite bem e transfira a suspensão resultante para o recipiente da solução para infusão.

Atenção: A SUSPENSÃO NÃO DEVE SER UTILIZADA DIRETAMENTE PARA INFUSÃO.

Repita a operação com 10 mL adicionais da solução para infusão para garantir a transferência completa do conteúdo do frasco para a solução. A mistura final deve ser agitada até ficar límpida.

Estabilidade e compatibilidade, imipeném monoidratado + cilastatina sódica:

Conserve o pó seco em temperatura entre 15 e 30ºC.

A Tabela 4 apresenta o período de estabilidade do imipeném monoidratado + cilastatina sódica quando reconstituído com soluções para infusão selecionadas e armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), ou sob refrigeração (entre 2 a 8ºC).

Cuidado: imipeném monoidratado + cilastatina sódica é quimicamente incompatível com lactato, portanto não deve ser reconstituído com diluentes que contenham lactato. Contudo, imipeném monoidratado + cilastatina sódica pode ser administrado na linha intravenosa na qual esteja sendo administrada uma solução de lactato. Imipeném monoidratado + cilastatina sódica não deve ser misturado ou fisicamente adicionado a outros antibióticos.

Tabela 4

Estabilidade da solução reconstituída de imipeném monoidratado + cilastatina sódica

Diluente	**Período de Estabilidade (horas)**	
	Temperatura ambiente (entre 15 e 30°C)	Refrigeração (entre 2 e 8°C)

Cloreto de sódio 0,9%	4	24
Soro Glicosado 5 %	4	24
Soro Glicosado 10%	4	24
Soro Glicosado 5% em NaCl 0,9%	4	24
Soro Glicosado 5% em NaCl 0,45%	4	24
Soro Glicosado 5% em NaCl 0,225%	4	24
Soro Glicosado 5% em KCl 0,15%	4	24

9. REAÇÕES ADVERSAS

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica geralmente é bem tolerado. Em estudos clínicos controlados, a associação de imipeném + cilastatina sódica mostrou ser tão bem tolerado quanto à cefazolina, a cefalotina e a cefotaxima. Raramente é necessário interromper o tratamento em razão de reações adversas, em geral leves e temporárias. As reações adversas graves são raras. Os eventos adversos são classificados conforme as frequências a seguir: muito comum (>1/10); comum (≥1/100 e <1/10); incomum (≥1/1000 e <1/100); rara (≥1/10,000 e <1/1000); muito rara (<1/10,000).

Os eventos adversos seguintes foram relatados durante estudos clínicos e após a comercialização.

Reações locais

Comum: tromboflebite;

Incomum: eritema, dor e enduração local.

Reações alérgicas / cutâneas:

Comum: exantema;

Incomum: prurido, urticária, febre, incluindo febre medicamentosa;

Rara: angioedema, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema polimorfo, reações anafiláticas, candidíase.

Reações gastrintestinais:

Comum: náusea, vômito, diarreia;

Rara: colite pseudomembranosa, pigmentação dos dentes e/ou da língua.

Sangue:

Comum: eosinofilia;

Incomum: trombocitose, teste de Coombs direto positivo, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, redução da hemoglobina, pancitopenia, aumento do tempo de protombina;

Rara: agranulocitose.

Função hepática:

Comum: aumento das transaminases séricas, aumento da fosfatase alcalina sérica;

Incomum: aumento da bilirrubina;

Rara: hepatite, insuficiência hepática;

Muito rara: hepatite fulminante.

Função renal:

Incomum: aumento da creatinina e do nitrogênio da ureia sérica;

Rara: oligúria/anúria, poliúria, insuficiência renal aguda. Alteração na coloração da urina. Essa alteração é inócua e não deve ser confundida com hematúria. É difícil determinar o papel de imipeném + cilastatina nas alterações da função renal, pois geralmente estão presentes outros fatores predisponentes à uremia pré-renal ou ao comprometimento da função renal.

Sistema nervoso/psiquiátrico:

Incomum: atividade mioclônica, distúrbios psíquicos incluindo alucinações, estados confusionais ou convulsões.

Rara: parestesia, encefalopatia.

Reações adversas relatadas na experiência pós-comercialização: agitação e discinesia.

Sentidos especiais

Rara: perda da audição, alteração de paladar.

Pacientes granulocitopênicos:

Náuseas e/ou vômitos relacionados ao medicamento parecem ocorrer mais frequentemente em pacientes granulocitopênicos do que em pacientes não-granulocitopênicos tratados com imipeném + cilastatina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda intravenosa de imipeném - cilastatina sódica em uma proporção de 1:1 foi estudada em ratos com doses de 751 a 1359 mg/kg. Após a administração do medicamento, produziu-se rapidamente ataxia, e convulsões clônicas foram observadas em aproximadamente 45 minutos. Ocorreram mortes em 4-56 minutos com todas as doses. Houve toxicidade aguda intravenosa de imipeném - cilastatina sódica em 5-10 minutos em camundongos com doses de 771 a 1583 mg/kg. Em todos os grupos de dose, as fêmeas apresentaram atividade diminuída, bradipneia e ptose com convulsões clônicas

precedendo a morte; nos machos, foi observada ptose com todos os níveis de dose, enquanto tremores e convulsões clônicas foram observadas com todas as doses, exceto com a dose mais baixa (771 mg/kg). Em outro estudo com camundongos, as fêmeas apresentaram ataxia, bradipneia e atividade diminuída com todas as doses, exceto com a dose mais baixa (550 mg/kg); mortes foram precedidas por convulsões clônicas. Os machos apresentaram tremores com todas as doses, e convulsões clônicas e ptose foram observadas com as duas doses mais altas (1130 e 1734 mg/kg). Ocorreram mortes entre 6 e 88 minutos com doses de 771 a 1734 mg/kg. Em caso de superdose, descontinue imipeném monoidratado + cilastatina sódica, trate sintomaticamente e institua medidas de suporte conforme necessário. O imipeném e a cilastatina sódica são hemodialisáveis, porém a utilidade desse procedimento na superdose é questionável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0063.0239

Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval

CRF-RJ nº 17295

Registrado e Produzido por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**

Rua Antônio João n° 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.258.401/0001-03

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

4401033-8

www.biochimico.ind.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 30/10/2018.

BioChimico

Histórico de Alteração de Bula

Imipeném monoidratado + cilastatina sódica

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/01/2016	1163764/16-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula – adequação ao medicamento de referência	VP/VPS	Caixas contendo 1, 10 ou 25 frascos-ampola.
28/03/2017	0496055/17-6	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Profissional de saúde: -III-Dizeres Legais Bula Paciente: -6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO -III Dizeres Legais	VP/VPS	Caixas contendo 1, 10 ou 25 frascos-ampola.
22/05/2019	0460876/19-3	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de saúde: I-Identificação do medicamento; 3. Características farmacológicas; 5. Advertências e precauções; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas; III-Dizeres legais. Bula Paciente: I-Identificação do medicamento; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar esse medicamento?; 6. Como devo usar este medicamento?; III-Dizeres legais	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola

28/01/2020	**0277285/20-0**	**10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional de Saúde e Bula Paciente: Atualização do DCB.**	**VP/VPS**	**Embalagens com 25 frascos-ampola**
01/04/2021	**1255568/21-1**	**10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional de saúde: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 9. Reações adversas;**	**VPS**	**Embalagens com 25 frascos-ampola**
21/10/2021	**4159625/21-5**	**10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**III-Dizeres legais**	**VP/VPS**	**Embalagens com 25 frascos-ampola**
22/03/2024	**NA**	**10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Alteração de Código Interno**	**VP/VPS**	**Embalagens com 25 frascos-ampola**
01/07/2025	**NA**	**10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**	**Bula Profissional de saúde: 5. Advertências e Precauções; III - DIZERES LEGAIS Bula do Paciente: 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? III - DIZERES LEGAIS**	**VP/VPS**	**Embalagens com 25 frascos-ampola**