

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE****IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.

COMPOSICIÓN:

Imipenem y Cilastatina **500/500** Polvo para Solución Inyectable (~~500/500 mg~~) es un polvo de color blanco a casi blanco o amarillo pálido envasado en frasco-ampolla de vidrio transparente, escalado con un tapón de goma de bromo butilo de color gris con un sello de cierre de color.

Cada Frasco ampolla contiene:

Imipenem USP

equivalente a Imipenem Anhidra500 mg

Cilastatina Sódica

equivalente a Cilastatina 500 mg

(~~Bicarbonato sódico agregado como buffer~~)

Excipientes c.s.: Bicarbonato sódico.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable. Polvo de color blanco a amarillo claro.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La actividad de Imipenem/Cilastatina contra un espectro excepcionalmente amplio de bacterias patógenas lo hace particularmente útil en el tratamiento de infecciones polimicrobianas y de infecciones mixtas por aerobios y anaerobios, y como tratamiento inicial antes de identificar los gérmenes causantes.

USOS CLÍNICOS-INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de las siguientes infecciones cuando se deben a organismos sensibles:

- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior.
- Infecciones ginecológicas.
- Septicemia bacteriana.
- Infecciones del tracto genitourinario.
- Infecciones óseas y articulares.
- infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Endocarditis bacteriana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Las recomendaciones de dosis de IMIPENEM/CILASTATINA representan la cantidad de imipenem/cilastatina que debe administrarse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

La dosis diaria de IMIPENEM/CILASTATINA se debe basar en el tipo de infección y administrarse en dosis igualmente divididas en función del grado de susceptibilidad de los patógenos y la función renal del paciente.

Adultos y adolescentes

Para los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 90 ml/min), las pautas posológicas recomendadas son:

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

Se recomienda que las infecciones que se sospeche o se haya demostrado que se deben a especies bacterianas menos sensibles (tales como *Pseudomonas aeruginosa*) e

infecciones muy graves (por ejemplo, en pacientes neutropénicos con fiebre) se traten con 1000 mg/1000 mg administrados cada 6 horas.

Es necesaria una reducción de la dosis cuando el aclaramiento de creatinina es <90 ml/min (consultar la Tabla 1).

La dosis diaria total máxima no debe exceder los 4000 mg/4000 mg por día.

Insuficiencia renal

Para determinar la reducción de la dosis para los adultos con insuficiencia renal:

1. Se debe seleccionar la dosis diaria total (es decir, 2000/2000, 3000/3000 o 4000/4000 mg) que normalmente sería aplicable a los pacientes con función renal normal.
2. De la Tabla 1 se selecciona el régimen de dosis reducida apropiado de acuerdo con el aclaramiento de creatinina del paciente. Para conocer los tiempos de perfusión, consulte el Método de administración.

El aclaramiento de creatinina (ml/min) es:	SI LA DOSIS DIARIA TOTAL es de: 2000 mg/día	SI LA DOSIS DIARIA TOTAL es de: 3000 mg/día	SI LA DOSIS DIARIA TOTAL es de: 4000 mg/día
= 90 (normal)	500 mg/6h	1000 mg/8h	1000 mg/6h
Dosis reducida (mg) para los pacientes con insuficiencia renal:			
<90 - = 60	400 mg/6h	500 mg/6h	750 mg/8h
<60 - = 30	300 mg/6h	500 mg/8h	500 mg/6h
<30 - = 15	200 mg/6h	500 mg/12h	500 mg/12h

Pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min

Estos pacientes no deben recibir IMIPENEM/CILASTATINA a menos que se instaure la hemodiálisis dentro de las 48 horas.

Pacientes en hemodiálisis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Cuando se trate a pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min que se someten a diálisis, utilice la dosis recomendada para los pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 ml/min (consultar la Tabla 1).

Tanto el imipenem como la cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir IMIPENEM/CILASTATINA después de la hemodiálisis y en intervalos de 12 horas contados desde el final de esa sesión de hemodiálisis. Los pacientes en diálisis, especialmente aquellos con antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), deben ser monitoreados cuidadosamente; para los pacientes en hemodiálisis, se recomienda IMIPENEM/CILASTATINA solo cuando el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones.

Actualmente, no existen datos suficientes para recomendar el uso de IMIPENEM/CILASTATINA en pacientes en diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis para los pacientes de edad avanzada con función renal normal.

Población pediátrica ≥ 1 año de edad

Para los pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad, la dosis recomendada es de 15/15 ó 25/25 mg/kg/dosis administrada cada 6 horas.

Se recomienda que las infecciones que se sospeche o se haya demostrado que se deben a especies bacterianas menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) e infecciones muy graves (por ejemplo, en pacientes neutropénicos con fiebre) se deben tratar con 25/25 mg/kg administrados cada 6 horas.

Población pediátrica <1 año de edad

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar la dosificación para niños menores de 1 año.

Población pediátrica con insuficiencia renal

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar la dosificación en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl).

FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

IMIPENEM/CILASTATINA se debe reconstituir y diluir adicionalmente antes de su administración con una solución para perfusión compatible. Cada dosis de ≤ 500 mg/500 mg debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante 20 a 30 minutos. Cada dosis > 500 mg/500 mg debe perfundirse durante 40 a 60 minutos. Se debe reducir la velocidad de la perfusión en los pacientes que desarrollan náuseas durante la perfusión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE****CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.

Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas).

ADVERTENCIA ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA EL USO.General

La selección de imipenem/cilastatina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la idoneidad del uso de un agente antibacteriano carbapenémico en función de

factores como la gravedad de la infección, la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar para bacterias resistentes al carbapenem.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente mortales en pacientes que reciben tratamiento con betalactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar la terapia con IMIPENEM/CILASTATINA, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad a carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si se produce una reacción alérgica a IMIPENEM/CILASTATINA, suspenda la terapia inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de urgencia de inmediato.

Hepático

La función hepática debe vigilarse de cerca durante el tratamiento con imipenem/cilastatina debido al riesgo de toxicidad hepática (como aumento de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes se debe controlar la función hepática durante el tratamiento con imipenem/cilastatina. No es necesario un ajuste de la dosis.

Hematología

Puede producirse un resultado positivo en la prueba de Coombs directa o indirecta durante el tratamiento con imipenem/cilastatina.

Espectro antibacteriano

Antes de emprender cualquier tratamiento empírico, se debe tener en cuenta el espectro antibacteriano de imipenem/cilastatina, especialmente en afecciones potencialmente mortales. Además, se debe tener precaución debido a la susceptibilidad limitada al imipenem/cilastatina de los patógenos específicos asociados con, por ejemplo, las infecciones bacterianas de la piel y los tejidos blandos. El uso de imipenem/cilastatina no es adecuado para el tratamiento de este tipo de infecciones a menos que el patógeno ya

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

esté documentado y se sepa que es susceptible o existe una gran sospecha de que el (los) patógeno (s) más probables serían adecuados para el tratamiento. El uso concomitante de un agente anti-SAMR apropiado puede estar indicado cuando se sospecha o se demuestra que las infecciones por SAMR están involucradas en las indicaciones aprobadas. El uso concomitante de un aminoglucósido puede estar indicado cuando se sospecha o se prueba que las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* están involucradas en las indicaciones aprobadas.

Interacción con el ácido valproico

No se recomienda el uso concomitante de imipenem/cilastatina y ácido valproico/valproato de sodio.

Clostridium difficile

Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con imipenem/cilastatina y con casi todos los demás agentes antibacterianos, y su gravedad puede variar de leve a potencialmente mortal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después del uso de imipenem/cilastatina.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con imipenem/cilastatina y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristalsis.

Meningitis

IMIPENEM/CILASTATINA no se recomienda para el tratamiento de la meningitis.

Insuficiencia renal

Imipenem-cilastatina se acumula en los pacientes con función renal reducida. Pueden producirse reacciones adversas del SNC si la dosis no se ajusta a la función renal, consulte la sección "Posología y Método de Administración" y "Sistema nervioso central" en esta sección.

Sistema nervioso central

Se han notificado reacciones adversas del SNC como actividad mioclónica, estados de confusión o convulsiones, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas basadas en la función renal y el peso corporal. Estas experiencias se han informado con mayor frecuencia en los pacientes con trastornos del SNC (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o compromiso de la función renal en los que podría producirse la acumulación de las entidades administradas. Por lo tanto, se recomienda un estricto cumplimiento de los esquemas de dosis recomendados, especialmente en estos pacientes. Se debe continuar la terapia anticonvulsiva en los pacientes con un trastorno convulsivo conocido.

Se debe prestar especial atención a los síntomas neurológicos o convulsiones en niños con factores de riesgo conocidos de convulsiones o en tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral de convulsiones.

Si se producen temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y recibir tratamiento anticonvulsivo si aún no se ha instituido.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Si los síntomas del SNC continúan, la dosis de IMIPENEM/CILASTATINA debe reducirse o suspenderse.

Los pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min no deben recibir IMIPENEM/CILASTATINA a menos que se instaure la hemodiálisis dentro de las 48 horas. Para los pacientes en hemodiálisis, se recomienda IMIPENEM/CILASTATINA solo cuando el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones.

Población pediátrica

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de IMIPENEM/CILASTATINA en niños menores de 1 año o en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl). Ver también más arriba en Sistema nervioso central.

IMIPENEM/CILASTATINA 500 mg/500 mg contiene 37,6 mg de sodio (1,6 mEq) que deben ser tenidos en cuenta para los pacientes con dietas pobres en sodio.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se han notificado convulsiones generalizadas en los pacientes que recibieron ganciclovir e IMIPENEM/CILASTATINA. Estos medicamentos no deben usarse concomitantemente a menos que el beneficio potencial supere los riesgos.

Se han notificado disminuciones en los niveles de ácido valproico que pueden caer por debajo del rango terapéutico cuando se coadministra ácido valproico con agentes carbapenémicos. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden conducir a un control inadecuado de las convulsiones; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de imipenem y ácido valproico/valproato de sodio y se deben considerar terapias antibacterianas o anticonvulsivas alternativas.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes.

Ha habido muchos informes de aumentos en los efectos anticoagulantes de los agentes anticoagulantes administrados por vía oral, incluida la warfarina en pacientes que reciben concomitantemente agentes antibacterianos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que la contribución del antibiótico al aumento del INR (coeficiente internacional normalizado) es difícil de evaluar. Se recomienda que el INR se controle con frecuencia durante y poco después de la coadministración de antibióticos con un agente anticoagulante oral.

La administración concomitante de IMIPENEM/CILASTATINA y probenecid produjo incrementos mínimos en los niveles plasmáticos y la vida media plasmática de imipenem. La recuperación urinaria de imipenem activo (no metabolizado) disminuyó a aproximadamente el 60% de la dosis cuando se administró IMIPENEM/CILASTATINA con probenecid. La administración concomitante de IMIPENEM/CILASTATINA y probenecid duplicó el nivel plasmático y la vida media de cilastatina, pero no tuvo ningún efecto sobre la recuperación urinaria de cilastatina.

Población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Los estudios de interacciones solo se han realizado en adultos.

EMBARAZO, FERTILIDAD Y LACTANCIA.Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados para el uso de imipenem/cilastatina en mujeres embarazadas.

Los estudios en monas preñadas han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

IMIPENEM/CILASTATINA solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia materna

El imipenem y la cilastatina se excretan en cantidades pequeñas en la leche materna. Se produce poca absorción de cualquiera de los compuestos después de la administración oral. Por tanto, es poco probable que el lactante esté expuesto a cantidades importantes. Si el uso de IMIPENEM/CILASTATINA se considera necesario, se debe sopesar el beneficio de la lactancia materna para el niño frente al posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre los efectos potenciales del tratamiento con imipenem/cilastatina sobre la fertilidad masculina o femenina.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIA PESADA**REACCIONES ADVERSAS**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, existen algunos efectos secundarios (como alucinaciones, mareos, somnolencia y vértigo) asociados con este producto que pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

En los ensayos clínicos que incluyeron 1723 pacientes tratados con imipenem/cilastatina intravenosa, las reacciones adversas sistémicas notificadas con mayor frecuencia que se informaron al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento fueron náuseas (2,0%), diarrea (1,8%), vómitos (1,5%), erupción %, fiebre (0,5%), hipotensión (0,4%), convulsiones (0,4%) (ver la sección 4.4), mareos (0,3%), prurito (0,3%), urticaria (0,2%), somnolencia (0,2%). De manera similar, las reacciones adversas locales notificadas con mayor frecuencia fueron flebitis/tromboflebitis (3,1%), dolor en el lugar de la inyección (0,7%), eritema en el lugar de la inyección (0,4%) e induración de las venas (0,2%). También se notifican con frecuencia aumentos de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Las siguientes reacciones adversas se han notificado en los estudios clínicos o durante la experiencia post- comercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran bajo la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Raro	Colitis pseudomembranosa, candidiasis
	Muy raro	Gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Eosinofilia
	Poco frecuente	Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis
	Raro	Agranulocitosis
	Muy raro	Anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Alteraciones síquicas que incluyen alucinaciones y estados de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Convulsiones, actividad mioclónica, mareos, somnolencia
	Raro	Encefalopatía, parestesia, temblor focal, perversión del gusto
	Muy raro	Empeoramiento de la miastenia gravis, dolor de cabeza
	Desconocido	Agitación, discinesia
Trastornos del oído y del laberinto	Raro	Pérdida de la audición

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

	Muy raro	Vértigo, acufenos
Trastornos cardíacos	Muy raro	Cianosis, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuente	Tromboflebitis
	Poco frecuente	Hipertensión
	Muy raro	Rubor
Trastornos respiratorio, torácicos y mediastínicos	Muy raro	Disnea, hiperventilación, dolor faríngeo
Trastornos gastrointestinales	Raro	Tinción de los dientes y/o de la lengua
	Muy raro	Colitis hemorrágica, dolor abdominal, ardor estomacal, glositis, hipertrofia de las papilas de la lengua, aumento de la salivación
Trastornos hepatobiliares	Raro	Insuficiencia hepática, hepatitis
	Muy raro	Hepatitis fulminante
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción (por ejemplo, exantematoso)
	Poco frecuente	Urticaria, prurito
	Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa
	Muy raro	Hiperhidrosis, cambios en la textura de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy raro	Poliartralgia, dolor de la columna torácica
Trastornos renales y urinarios	Raro	Insuficiencia renal aguda, oliguria/anuria, decoloración de la orina (inocua y no se debe confundir con hematuria). El papel de CINAM en los cambios en la función renal es difícil de evaluar, dado que los factores predisponentes a azotemia pre-renal o a al deterioro de la función renal suelen estar presentes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy raro	Prurito vulvar
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Poco frecuente	Fiebre, dolor local e induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección
	Muy raro	Molestias al pecho, astenia/debilidad
Exploraciones complementarias	Frecuente	Elevaciones en las transaminasas séricas, elevaciones en la fosfatasa alcalina sérica
	Poco frecuentes	Resultado positivo en la prueba de Coombs directa, tiempo de protrombina prolongado, disminución de la hemoglobina, elevaciones en la bilirrubina sérica, elevaciones en la creatinina sérica, elevaciones en el nitrógeno ureico sanguíneo

Población pediátrica (≥3 meses de edad)

En estudios de 178 pacientes pediátricos de ≥ 3 meses de edad, las reacciones adversas notificadas fueron concordantes con las notificadas para adultos.

Notificación de las sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través de los medios locales disponibles autorizados.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis que pueden ocurrir son coherentes con el perfil de reacciones adversas; estos pueden incluir convulsiones, confusión, temblores, náuseas, vómitos, hipotensión, bradicardia. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con IMIPENEM/CILASTATINA. Imipenem-cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, se desconoce la utilidad de este procedimiento en situaciones de sobredosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): J01D H51. Antibacterianos para uso sistémico, carbapenémicos.

Modo de acción

IMIPENEM/CILASTATINA consta de dos componentes: imipenem y cilastatina sódica en una proporción de 1:1 en peso.

El imipenem, también denominado N-formimidoil-tienamicina, es un derivado semisintético de la tienamicina, el compuesto original producido por la bacteria filamentosa *Streptomyces cattleya*.

Imipenem ejerce su actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas mediante la unión a proteínas ligadoras de penicilina (PLP).

La cilastatina sódica es un inhibidor competitivo, reversible y específico de la deshidropeptidasa-I, la enzima renal que metaboliza e inactiva el imipenem. Carece de actividad antibacteriana intrínseca y no afecta la actividad antibacteriana del imipenem.

Relación farmacocinética/ farmacodinámica (FC/FD)

Al igual que con otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo en que las concentraciones de imipenem superan la CIM ($T > CIM$) se correlaciona mejor con la eficacia.

Mecanismo de la resistencia

La resistencia al imipenem puede deberse a lo siguiente:

- Disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (debido a la disminución de la producción de porinas)
- El imipenem puede eliminarse activamente de la celda con una bomba de expulsión activa.
- Reducción de la afinidad de las PLP por imipenem
- El imipenem es estable a la hidrólisis por la mayoría de las betalactamasas, incluidas las penicilinasas y cefalosporinasas producidas por las bacterias grampositivas y gramnegativas, con la excepción de las betalactamasas hidrolizantes de carbapenem relativamente raras. Las especies resistentes a otros carbapenémicos generalmente expresan co-resistencia al imipenem. No existe resistencia cruzada basada en el blanco entre el imipenem y los agentes de las clases de las quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas.

Puntos de corte

Los puntos de corte CIM de EUCAST para imipenem para separar patógenos susceptibles (S) de los patógenos resistentes (R) son los siguientes (v 1,1 2010-04-27):

- Enterobacteriaceae 1: $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Pseudomonas* spp. 2: $S \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Acinetobacter* spp: $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Staphylococcus* spp. 3: Inferido de la susceptibilidad a cefoxitina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

- Enterococcus spp: S $\leq$ 4 mg/l, R > 8 mg/l
 - Streptococcus A, B, C, G: La susceptibilidad a los betalactámicos de los grupos A, B, C y G del estreptococo beta- hemolítico se infiere de la susceptibilidad a la penicilina.
 - Streptococcus pneumoniae 4: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - Otros estreptococos 4: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - Haemophilus influenzae 4: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - Moraxella catarrhalis 4: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - Neisseria gonorrhoeae: No hay pruebas suficientes de que Neisseria gonorrhoeae sea un buen objetivo para el tratamiento con imipenem.
 - Anaerobios grampositivos: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
 - Anaerobios gramnegativos: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
 - Puntos de corte 5 no relacionados con especies: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
1. Las especies de Proteus y Morganella se consideran malos objetivos para el imipenem.
 2. Los puntos de corte para Pseudomonas se relacionan con la terapia frecuente a dosis altas (1 g cada 6 horas).
 3. La susceptibilidad de los estafilococos a los carbapenémicos se infiere de la susceptibilidad a la cefoxitina.
 4. Las cepas con valores de CIM por encima del punto de corte de susceptibilidad son muy raras o aún no se han informado. Se deben repetir las pruebas de identificación y susceptibilidad antimicrobiana de cualquiera de estos aislamientos y, si se confirma el resultado, el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia. Hasta que no exista evidencia con respecto a la respuesta clínica para los aislados confirmados con CIM por encima del punto de corte de resistencia actual, se deben informar como resistentes.
 5. Los puntos de corte no relacionados con especies se han determinado principalmente sobre la base de datos FC/FD y son independientes de las distribuciones de CIM de las especies específicas. Son para uso exclusivo para las especies no mencionadas en la descripción general de los puntos de corte o notas al pie relacionados con las especies.

Susceptibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es deseable la información local sobre la resistencia, en especial cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo de un experto cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable en al menos algunos tipos de infecciones.

Especies frecuentemente susceptibles:
Aerobios grampositivos:
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (meticilino-sensible) *
Staphylococcus coagulasa negativo (meticilino-sensible)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Grupo Streptococcus viridans
Aerobios gramnegativos:
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Hemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens
Anaerobios grampositivos:
Clostridium perfringens**
Peptoestreptococcus spp.**
Anaerobios gramnegativas:
Bacteroides fragilis
Grupo Bacteroides fragilis
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema:
Aerobios gramnegativos:
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Especies inherentemente resistentes:
Aerobios grampositivos:
Enterococcus faecium
Aerobios gramnegativos:
Algunas cepas de Burkholderia cepacia (antiguamente Pseudomonas cepacia)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (antiguamente Xanthomonas maltophilia, antiguamente Pseudomonas maltophilia)
Otras:
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

* Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes al imipenem/cilastatina.

** Se utiliza el punto de corte EUCAST no relacionado con especies.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE****IMIPENEM**Absorción

En voluntarios normales, la perfusión intravenosa de IMIPENEM/CILASTATINA durante 20 minutos dio como resultado niveles plasmáticos máximos de imipenem que oscilaron entre 12 y 20 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, y entre 21 y 58 µg/ml para la dosis de 500 mg/500 mg. y de 41 a 83 µg/ml para la dosis de 1000 mg/1000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de imipenem después de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg/1000 mg fueron de 17, 39 y 66 µg/ml, respectivamente. A estas dosis, los niveles plasmáticos de imipenem descienden por debajo de 1 µg/ml o menos en cuatro a seis horas.

Distribución

La unión del imipenem a las proteínas del suero humano es aproximadamente del 20%.

Metabolismo

Cuando se administra solo, el imipenem se metaboliza en los riñones por la deshidropeptidasa-I. Las recuperaciones urinarias individuales variaron del 5 al 40%, con una recuperación promedio del 15-20% en varios estudios.

La cilastatina es un inhibidor específico de la enzima deshidropeptidasa-I e inhibe eficazmente el metabolismo de imipenem, de modo que la administración concomitante de imipenem y cilastatina permite alcanzar niveles terapéuticos antibacterianos de imipenem tanto en orina como en plasma.

Eliminación

La vida media plasmática de imipenem fue de una hora. Aproximadamente el 70% del antibiótico administrado se recuperó intacto en la orina en diez horas y no se detectó ninguna otra excreción urinaria de imipenem. Las concentraciones de imipenem en orina excedieron los 10 µg/ml durante hasta ocho horas después de una dosis de 500 mg/500 mg de IMIPENEM/CILASTATINA. El resto de la dosis administrada se recuperó en la orina como metabolitos antibacterianos inactivos y la eliminación fecal de imipenem fue esencialmente nula.

No se ha observado acumulación de imipenem en plasma u orina con regímenes de IMIPENEM/CILASTATINA, administrados con una frecuencia de hasta seis horas, en pacientes con función renal normal.

CILASTATINAAbsorción

Los niveles plasmáticos máximos de cilastatina, después de una perfusión intravenosa de 20 minutos de IMIPENEM/CILASTATINA, variaron de 21 a 26 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 55 µg/ml para la dosis de 500 mg/500 mg y de 56 a 88 µg/ml para la dosis de 1000 mg/1000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de cilastatina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

después de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg/1000 mg fueron de 22, 42 y 72 µg/ml, respectivamente.

Distribución

La unión de la cilastatina a las proteínas del suero humano es aproximadamente del 40%.

Metabolismo y eliminación

La vida media plasmática de cilastatina es de aproximadamente una hora. Aproximadamente el 70-80% de la dosis de cilastatina se recuperó inalterada en la orina como cilastatina dentro de las 10 horas posteriores a la administración de IMIPENEM/CILASTATINA. A partir de entonces, no apareció más cilastatina en la orina. Aproximadamente el 10% se encontró como el metabolito N-acetilo, que tiene una actividad inhibidora contra la deshidropeptidasa comparable a la de la cilastatina. La actividad de la deshidropeptidasa-I en el riñón volvió a niveles normales poco después de la eliminación de la cilastatina del torrente sanguíneo.

Farmacocinética en poblaciones especialesInsuficiencia renal

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de IMIPENEM/CILASTATINA, el área bajo la curva (ABC) de imipenem aumentó 1,1 veces, 1,9 veces y 2,7 veces en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), moderada (CrCL 30- <50 ml/min / 1,73 m²) y grave (CrCL <30 ml/min / 1,73 m²), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal (CrCL > 80 ml/min / 1,73 m²) y el ABC de cilastatina aumentó 1,6, 2,0 y 6,2 veces en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. A continuación de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de IMIPENEM/CILASTATINA administrada 24 horas después de la hemodiálisis, las ABC de imipenem y cilastatina fueron 3,7 y 16,4 veces mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. La recuperación urinaria, el aclaramiento renal y el aclaramiento plasmático de imipenem y cilastatina disminuyen con la disminución de la función renal tras la administración intravenosa de IMIPENEM/CILASTATINA. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de imipenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la extensión limitada del metabolismo hepático de imipenem, no se espera que su farmacocinética se vea afectada por la insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

El aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (Vdss) promedio para imipenem fueron aproximadamente un 45% más altos en pacientes pediátricos (de 3 meses a 14 años) en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

comparación con los adultos. El ABC de imipenem después de la administración de 15/15 mg/kg por peso corporal de imipenem/cilastatina a pacientes pediátricos fue aproximadamente un 30% mayor que la exposición en adultos que recibieron una dosis de 500 mg/500 mg. Con la dosis más alta, la exposición tras la administración de 25/25 mg/kg de imipenem/cilastatina a niños fue un 9% mayor en comparación con la exposición en adultos que recibieron una dosis de 1000 mg/1000 mg.

Adultos mayores

En voluntarios de edad avanzada sanos (65 a 75 años con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de IMIPENEM/CILASTATINA 500 mg/500 mg administrada por vía intravenosa durante 20 minutos fue concordante con la esperada en sujetos con insuficiencia renal leve para los cuales no se considera necesario modificar la dosis. Las semividas plasmáticas medias de imipenem y cilastatina fueron de $91 \pm 7,0$ minutos y 69 ± 15 minutos, respectivamente. La administración de dosis múltiples no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de imipenem o cilastatina, y no se observó acumulación de imipenem/cilastatina.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICA.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y estudios de genotoxicidad.

Los estudios en animales mostraron que la toxicidad producida por el imipenem, como entidad única, se limitaba al riñón. La coadministración de cilastatina con imipenem en una proporción de 1:1 previno los efectos nefrotóxicos del imipenem en conejos y monos. La evidencia disponible sugiere que la cilastatina previene la nefrotoxicidad al evitar la entrada de imipenem en las células tubulares.

Un estudio teratológico en monas cynomolgus preñadas a las que se les administró imipenem-cilastatina sódica en dosis de 40/40 mg/kg/día (inyección intravenosa en bolo) resultó en toxicidad materna que incluyó emesis, inapetencia, pérdida de peso corporal, diarrea, aborto y muerte en algunos casos. Cuando se administraron dosis de imipenem-cilastatina sódica (aproximadamente 100/100 mg/kg/día o aproximadamente 3 veces la dosis intravenosa diaria recomendada para humanos) a monas cynomolgus preñadas a una velocidad de perfusión intravenosa que imita el uso clínico en humanos, se observó intolerancia materna mínima (emesis ocasional), sin muertes maternas, sin evidencia de teratogenicidad, pero un aumento en la pérdida embrionaria en relación con los grupos de control. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de imipenem-cilastatina.

~~LISTA DE EXCIPIENTES~~

~~No aplica.~~

INCOMPATIBILIDADES

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Este medicamento es químicamente incompatible con el lactato y no debe reconstituirse en diluyentes que contengan lactato. Sin embargo, se puede administrar en un sistema intravenoso a través del cual se perfunde una solución de lactato.

PERIODO DE EFICACIA.

24 meses

Las soluciones reconstituidas y diluidas deben usarse inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe exceder las cuatro ~~(04)~~ 4 horas.

PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO

~~Conservar por debajo~~ Almacenar a no más de 25 °C. Guardar en un lugar fresco y seco. Protegido de la luz.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN

Cada frasco-ampolla es para un solo uso.

Reconstitución:

El contenido de cada frasco-ampolla debe transferirse a 100 ml de una solución para perfusión adecuada (ver las secciones Incompatibilidades y Periodo de Eficacia): Cloruro de sodio al 0,9%.

Un procedimiento sugerido es agregar aproximadamente 10 ml de la solución de perfusión adecuada al frasco-ampolla. Agite bien y transfiera la mezcla resultante al recipiente de la solución para perfusión.

Repita con 10 ml adicionales de solución para perfusión para asegurar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante debe agitarse hasta que esté clara.

La concentración de la solución reconstituida siguiendo el procedimiento anterior es de aproximadamente 5 mg/ml tanto para imipenem como para cilastatina.

PRECAUCIÓN: LA MEZCLA NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA.

Las variaciones de color, de incoloro a amarillo, no afectan la potencia del producto.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

XXXX Frasco(s) ampolla(s) de 30 mL con tapón de goma y sello retirable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IMIPENEM/CILASTATINA 500/500 POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Fabricado por: Zeiss Pharmaceuticals Pvt.Ltd. Plot no. 72, EPIP-1 Jharmajri, Baddi, Distt. Solan (H.P), India bajo licencia de Baxter Pharmaceuticals India Private Limited, Survey No. 415/P, Godown N° 01 a 03, B/H. Sarvoday Hotel, Moraiya- 382213 Tal: Sanand, Dist: Ahmedabad.