

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Folleto de información al profesional

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE ~~500/500 mg~~

❖ **Composición del producto**

Cada ~~frasco-ampolla~~ vial contiene:

- ~~Imipenem 530 mg, equivalente a Imipenem 500 mg anhidro.~~
- ~~Cilastatina de sodio 530.6 mg, equivalente a Cilastatina 500 mg~~
- **Imipenem anhidro (como Imipenem monohidrato) 500 mg**
- **Cilastatina (como Cilastatina sódica) 500 mg**
- Excipientes: Bicarbonato de sodio ~~estéril~~ c.s.

❖ **Clasificación terapéutica**

Código ATC: J01DH05

Grupo terapéutico: Carbapenemas. Otros antibacterianos beta-lactámicos

❖ **Información cualitativa y cuantitativa**

Imipenem/cilastatina para inyección (IV) es una formulación antibacterial estéril, inhibidor de la deshidropeptidasa renal con bicarbonato de sodio agregado como tampón. Imipenem/cilastatina para inyección (IV) es un fármaco antibacteriano para administración intravenosa.

Imipenem (N-formimidoylthienamycin monohydrate) es un derivado cristalino de la tienamicina, que es producido por *Streptomyces cattleya*. Su nombre químico es (5R, 6S) -3 - [[2-(formimidamino) etil] tio] -6 - [(R) -1-hidroxietil] -7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0] hept- Monohidrato del ácido 2-eno-2-carboxílico. Es un compuesto cristalino blanquecino, no higroscópico, con un peso molecular de 317.37. Es escasamente soluble en agua y ligeramente soluble en metanol. Su fórmula empírica es C₁₂H₁₇N₃O₄S · H₂O

❖ **Forma farmacéutica.**

~~Frasco-ampolla~~ Vial

❖ **Indicaciones**

Infecciones del tracto respiratorio inferior

~~Imipenem/cilastatina para uso intravenoso están indicados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus* (aislamientos productores de penicilinasa), especies de *Acinetobacter*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, especies de *Klebsiella* y *Serratia marcescens*.~~

Infecciones del tracto urinario (complicadas y no complicadas)

~~Imipenem/cilastatina para inyección (IV) está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (aislamientos productores de penicilinasa), especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* y *Pseudomonas aeruginosa*.~~

Infecciones intraabdominales

~~Imipenem/cilastatina para inyección (IV) está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

~~aureus (aislamientos productores de penicilinasa), Staphylococcus epidermidis, especies de Citrobacter, Enterobacter, Escherichia coli, especies de Klebsiella Morganella morganii, especies de Proteus, Pseudomonas aeruginosa, especies de Bifidobacterium, especies de Clostridium, especies de Eubacterium, especies de Peptococcus, especies de Peptostreptococcus, especies de Propionibacterium, especies de Bacteroides incluyendo B. fragilis, especies de Fusobacterium.~~

Infecciones ginecológicas

~~Imipenem/cilastatina para inyección (IV) están indicados para el tratamiento de infecciones ginecológicas causadas por cepas susceptibles de Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (aislamientos productores de penicilinasa), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae (Grupo B), organismos de la paridad de los parásitos, grupos de células, parásitos y animales. Gardnerella vaginalis, Klebsiella especies, Proteus especies, Bifidobacterium especies, Peptococcus especies, Peptostreptococcus especies, Propionibacterium especies, Bacteroides especies incluyendo B. fragilis.~~

Septicemia bacteriana

~~Imipenem/cilastatina para inyección (IV) están indicados para el tratamiento de la septicemia bacteriana causada por cepas susceptibles de Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (aislamientos productores de penicilinasa), especies de Enterobacter, Escherichia coli, especies de Pseudomonas aeruginosa, especies de Esobichisaccas, incluyendo B. fragilis.~~

Infecciones óseas y articulares

~~Imipenem/cilastatina para inyección (IV) está indicado para el tratamiento de infecciones óseas y articulares causadas por cepas sensibles de Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (aislamientos productores de penicilinasa), Staphylococcus epidermidis, Enterobacter especies y Pseudomonas aeruginosa.~~

Infecciones de la piel y de la estructura de la piel

~~Imipenem/cilastatina para inyección (IV) están indicados para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura de la piel causadas por cepas susceptibles de Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (aislamientos productores de penicilinasa), Staphylococcus epidermidis, especies de Acinetobacter, Citrobacter, especies de Enterobacter, Escherichia coli, Especies de Klebsiella, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, especies de Serratia, especies de Peptococcus, especies de Peptostreptococcus, especies de Bacteroides incluyendo B. fragilis, especies de Fusobacterium.~~

Endocarditis

~~Imipenem/cilastatina para inyección (IV) está indicado para el tratamiento de la endocarditis causada por cepas susceptibles de Staphylococcus aureus (aislamientos productores de penicilinasa).~~

Tratamiento de las siguientes infecciones por gérmenes sensibles a su acción:

- Infecciones intraabdominales
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores
- Infecciones ginecológicas
- Septicemia
- Infecciones del tracto genitourinario
- Infecciones de huesos y articulaciones
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos
- Endocarditis

Está indicado en el tratamiento de infecciones mixtas por cepas sensibles de bacterias aerobias y anaerobias. La mayor parte de estas infecciones mixtas son debidas a contaminación con flora fecal o proveniente de la vagina, la piel o la boca. El anaerobio patógeno que se encuentra con más frecuencia en estas infecciones mixtas es el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Bacteroides fragilis, que suele ser resistente a los aminoglucósidos, las cefalosporinas y las penicilinas. Sin embargo, el Bacteroides fragilis es generalmente sensible a este medicamento.

También está indicado en la prevención de ciertas infecciones postoperatorias cuando hay o puede haber contaminación durante el procedimiento quirúrgico o cuando una infección postoperatoria podría ser especialmente grave.

Este medicamento ha demostrado su eficacia contra muchas infecciones causadas por bacterias aerobias y anaerobias, gram positivas y gram negativas, resistentes a las cefalosporinas, incluyendo cefazolina, cefoperazona, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, moxalactam, cefamandol, ceftazidima y ceftriaxona. También respondieron al tratamiento con este medicamento muchas infecciones causadas por gérmenes resistentes a aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina) y/o a penicilinas (ampicilina, carbenicilina, penicilina G, ticarcilina, piperacilina azlocilina, mezlocilina).

Limitaciones de uso

- No está indicado en pacientes con meningitis porque no se ha establecido la seguridad y la eficacia.
- No se recomiendan en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones.
- No se recomiendan en pacientes pediátricos de menos de 30 Kg con insuficiencia renal, ya que no hay datos disponibles.
- Se recomienda la evaluación periódica de las funciones del sistema orgánico, incluidas las funciones renal, hepática y hematopoyética, durante la terapia prolongada.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de Imipenem/cilastatina para inyección (IV) y otros medicamentos antibacterianos, deben usarse solo para tratar infecciones que se ha demostrado o se sospecha que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información sobre cultivo y susceptibilidad, se debe tener en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

❖ Farmacología Clínica

• **Propiedades Farmacológicas**

Mecanismo de Acción

Imipenem/cilastatina para inyección (IV) es una combinación de imipenem y cilastatina. La actividad bactericida de imipenem resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular. Su mayor afinidad es por las proteínas de unión a penicilina (PBPs) 1A, 1B, 2, 4, 5 y 6 de *Escherichia coli*, y 1A, 1B, 2, 4 y 5 de *Pseudomonas aeruginosa*. El efecto letal está relacionado con la unión a PBP 2 y PBP 1B.

Imipenem tiene un alto grado de estabilidad en presencia de beta-lactamasas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas producidas por bacterias gram-negativas y gram-positivas. Es un potente inhibidor de las betalactamasas de ciertas bacterias gram-negativas que son inherentemente resistentes a la mayoría de los antibacterianos beta-lactámicos, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* y *Enterobacter spp.*

Resistencia

Imipenem está inactivo in vitro contra *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* y algunos aislamientos de *Burkholderia cepacia*. Los estafilococos resistentes a la meticilina deben reportarse como resistentes al imipenem.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Interacción con otros antimicrobianos

Las pruebas in vitro muestran que el imipenem actúa sinérgicamente con antibacterianos aminoglucósidos contra algunos aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*.

Actividad antimicrobiana

Se ha demostrado que Imipenem es activo contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas.

Bacterias aerobias

- Bacterias Gram-positivas: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*,
- Bacterias Gram-negativo: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, Incluyendo *S. marcescens*

Bacteria anaeróbica

- Bacterias Gram-positivas: *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*
- Bacterias Gram-negativo: *Bacteroides spp.*, Incluyendo *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90 por ciento de las siguientes bacterias exhiben una concentración inhibitoria mínima (CIM) in vitro menor o igual al punto de ruptura susceptible para el imipenem contra aislados del género u grupo de organismos similares. Sin embargo, la eficacia de imipenem en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias aerobias

- Bacterias Gram-positivas: *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, Estreptococos del grupo C, Estreptococos del grupo G, Los estreptococos del grupo viridans
- Bacterias Gram-negativo: *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella spp.*, *Providencia stuartii*

Bacteria anaeróbica: *Prevotella Bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella spp.*

• **Farmacodinamia y Farmacocinética**

La infusión intravenosa de Imipenem/cilastatina para inyección (IV) durante 20 minutos resulta en niveles plasmáticos máximos de actividad antimicrobiana de imipenem que oscilan entre 21 y 58 mcg/mL para la dosis de 500 mg, y de 41 a 83 mcg/mL para dosis de 1000 mg. A estas dosis, los niveles plasmáticos de actividad antimicrobiana de imipenem disminuyen a menos de 1 mcg/mL o menos en 4 a 6 horas. Los niveles plasmáticos máximos de cilastatina después de una infusión intravenosa de 20 minutos de Imipenem/cilastatina para inyección (IV) varían de 31 a 49 mcg/mL para la dosis de 500 mg, y de 56 a 88 mcg/mL para la dosis de 1000 mg.

Distribución

La unión de imipenem a proteínas séricas humanas es de aproximadamente el 20% y la de la cilastatina es de aproximadamente el 40%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Se ha demostrado que el imipenem penetra en los tejidos humanos, incluido el humor vítreo, humor acuoso, pulmón, líquido peritoneal, LCR, hueso, líquido intersticial, piel y fascia. Como no hay estudios adecuados y bien controlados del tratamiento con imipenem en estos sitios corporales adicionales, se desconoce la importancia clínica de estos datos de concentración tisular.

Metabolismo

Imipenem, cuando se administra solo, se metaboliza en los riñones por la deshidropeptidasa I, lo que resulta en niveles relativamente bajos en la orina. La cilastatina sódica, un inhibidor de esta enzima, previene eficazmente el metabolismo renal del imipenem, de modo que cuando se administran de forma concomitante el imipenem y la cilastatina sódica, se obtienen niveles antibacterianos adecuados de imipenem en la orina.

Eliminación

La vida media plasmática de cada componente es de aproximadamente 1 hora. Aproximadamente el 70% del imipenem administrado se recupera en la orina dentro de las 10 horas, después de lo cual no es detectable ninguna otra excreción urinaria. Las concentraciones de imipenem en orina de más de 10 mcg/mL pueden mantenerse hasta 8 horas con Imipenem/cilastatina para inyección (IV) a la dosis de 500 mg. Aproximadamente el 70% de la dosis de cilastatina sódica se recupera en la orina dentro de las 10 horas posteriores a la administración de imipenem/cilastatina para inyección (IV). Imipenem/cilastatina sódica es hemodializable.

No se observa acumulación de imipenem/cilastatina en plasma u orina con regímenes administrados tan frecuentemente como cada 6 horas en pacientes con función renal normal.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

En voluntarios sanos de edad avanzada (65 a 75 años de edad con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de imipenem 500 mg y cilastatina 500 mg administrada por vía intravenosa durante 20 minutos es consistente con los esperados en sujetos con insuficiencia renal leve, para lo cual no se considera necesaria la alteración de la dosificación. La vida media plasmática de imipenem y la cilastatina es de 91 ± 7 minutos y 69 ± 15 minutos, respectivamente. La dosificación múltiple no tiene efecto sobre la farmacocinética de imipenem o cilastatina, y no se observa acumulación de imipenem/cilastatina.

Pacientes pediátricos

Las dosis de 25 mg/Kg en pacientes de 3 meses a 3 años de edad y 15 mg/Kg en pacientes de 3 a 12 años de edad se asociaron con concentraciones plasmáticas medias mínimas de imipenem de 1.1 ± 0.4 mcg/mL y 0.6 ± 0.2 mcg/mL después de infusiones múltiples de 60 minutos, respectivamente; a través de las concentraciones urinarias de imipenem fueron superiores a 10 mcg/mL para ambas dosis. Estas dosis han proporcionado concentraciones adecuadas de plasma y orina para el tratamiento de infecciones no relacionadas con el SNC.

En un estudio de rango de dosis en bebés prematuros más pequeños (670–1,890 g) en la primera semana de vida, una dosis de 20 mg/Kg c/12h en 15–30 minutos de infusión se asoció con un pico promedio y concentraciones plasmáticas de imipenem de 43 mcg/mL y 1.7 mcg/mL después de dosis múltiples, respectivamente. Sin embargo, puede ocurrir una acumulación moderada de cilastatina en los recién nacidos después de múltiples dosis de Imipenem/cilastatina para inyección (IV). La seguridad de esta acumulación es desconocida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

❖ Posología

Pacientes adultos:

- La dosis de imipenem/cilastatina para inyección (IV) en pacientes adultos debe basarse en la susceptibilidad de patógeno sospechado o ~~confirmado como se muestra en la Tabla 1 a continuación, y se debe administrar en varias dosis iguales, tomando en consideración el grado de sensibilidad del o los patógenos, la función renal y el peso corporal~~. Las recomendaciones de dosificación para imipenem/cilastatina para inyección (IV) representan la cantidad de imipenem que se administrará. Una cantidad equivalente de cilastatina también está presente en la solución.
- ~~Estas dosis deben usarse para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 90 mL/min. Se debe hacer una reducción en la dosis para pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 90 mL/min como se muestra en la Tabla 3.~~
- ~~Recomiendo~~ **Se recomienda** que la dosis máxima diaria total no exceda de 4 g/día.
- Administre 500 mg por infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.
- ~~Administro 1000 mg~~ **Las dosis mayores a 500 mg deben ser administradas** por infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.
- En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la velocidad de infusión puede disminuir.

La mayoría de las infecciones responden a una dosificación diaria de 1-2 g distribuidos en tres a cuatro dosis al día. En infecciones moderadas también se puede emplear una dosificación de 1 g dos veces al día. En infecciones por gérmenes menos sensibles se puede aumentar la dosificación de este medicamento hasta un máxima de 4 g/día o de 50 mg/kg/día (la que resulte menor).

Tabla 1: Dosificación de imipenem/cilastatina para inyección (IV) en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina mayor o igual a ~~90 mL/min~~ **70 mL/min/1.73 m²**

Susceptibilidad de patógeno sospechada o probada	Dosis de imipenem/cilastatina para inyección (IV)
Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a una especie bacteriana susceptible	500 mg cada 6 horas o 1000 mg cada 8 horas
Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a especies bacterianas con susceptibilidad intermedia	4000 mg cada 6 horas

SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN	DOSIS (mg de Imipenem)	INTERVALO ENTRE LAS DOSIS	DOSIFICACIÓN DIARIA TOTAL
Leve	250 mg	6 horas	1 g
Moderada	500 mg 1000 mg	8 horas 12 horas	1.5 g 2 g
Severa - gérmenes completamente sensibles	500 mg	6 horas	2 g
Severa y/o que pone en peligro la vida por gérmenes menos sensibles (principalmente algunas cepas de P. aeruginosa)	1000 mg 1000 mg	8 horas 6 horas	3 g 4 g

Debido a la fuerte actividad antimicrobiana de este medicamento, se recomienda que la dosificación total diaria no sea mayor de 50 mg/kg/día o de 4 g al día (la que resulte menor). Sin embargo, se han administrado hasta 90 mg/kg/día distribuidos en varias dosis, sin pasar de 4 g al día en pacientes con fibrosis quística y función renal normal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Este medicamento ha sido empleado con éxito como monoterapia en pacientes inmunocomprometidos con cáncer, con infecciones comprobadas o sospechadas como la septicemia.

Pacientes adultos. Profilaxis

Para la profilaxis de infecciones postoperatorias en adultos, se deben administrar por vía intravenosa 1000 mg de imipenem (junto con la dosis correspondiente de cilastatina) en la inducción con anestesia y otros 1000 mg tres horas después. En cirugías de alto riesgo (por ejemplo colorrectal), se pueden administrar otras dos dosis de 500 mg, 8 y 16 horas después de la inducción con anestesia.

No hay suficientes datos para recomendar una dosificación profiláctica en pacientes con depuración de creatinina menor o igual a 70 mL/min/1.73 m².

Pacientes pediátricos (de tres meses de edad o mayores):

~~No se recomienda en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones. Imipenem/cilastatina para inyección (IV) no se recomiendan en pacientes pediátricos <30 Kg con insuficiencia renal, ya que no hay datos disponibles. La dosis recomendada para pacientes pediátricos con infecciones no relacionadas con el SNC se muestra en la Tabla 2 a continuación:~~

~~**Tabla 2: dosis recomendadas de imipenem/cilastatina para inyección (IV) en pacientes pediátricos para infecciones no relacionadas con el SNC**~~

Edad	Dosis mg/Kg *†	Frecuencia (horas)
Mayer o igual a 3 meses de edad		
	15-25 mg/kg	Cada 6 horas
Menor o igual a 3 meses de edad (Mayor o igual a 1,500 g de peso corporal)		
4 semanas a 3 meses de edad	25 mg/kg	Cada 6 horas
4 a 4 semanas de edad	25 mg/kg	Cada 8 horas
Menos de 1 semana de edad	25 mg/kg	Cada 12 horas

~~* Las dosis menores o iguales a 500 mg deben administrarse mediante perfusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.~~

~~† Las dosis superiores a 500 mg deben administrarse mediante perfusión intravenosa durante 40 a 60 minutos. Recomendamos que la dosis máxima diaria total no exceda de 4 g / día.~~

Niños con peso mayor o igual a 40 kg: La misma dosificación que en los adultos

Niños y lactantes con peso menor a 40 kg: 15 mg/kg cada seis horas. La dosis total diaria no debe ser mayor de 2 g.

No hay suficientes datos clínicos para recomendar la dosificación para niños menores de tres meses o para pacientes pediátricos con deterioro de la función renal (creatinina sérica > 2 mg/dL)

Se puede usar este medicamento en niños con sepsis, siempre y cuando no se sospeche que tenga meningitis. Si se sospecha meningitis, se debe emplear un antibiótico apropiado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Pacientes adultos con insuficiencia renal:

~~Los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 90 mL/min requieren una reducción de la dosis de imipenem/cilastatina para inyección (IV) como se indica en la Tabla 3.~~

La dosis de este medicamento debe reducirse en pacientes adultos con deterioro de la función renal, según el esquema que se describe en la Tabla 2.

La creatinina sérica debe representar un estado estable de la función renal. ~~Utilice~~ **Puede utilizar** el método de Cockcroft-Gault que se describe a continuación para calcular el aclaramiento de creatinina:

$$(\text{Hombres}) = \frac{(\text{peso en Kg}) (140 - \text{edad en años})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

$$(\text{Mujeres}) = (0.85) \times (\text{valor calculado para hombres})$$

~~**Tabla 3: Dosificación de imipenem/cilastatina para inyección (IV) para pacientes adultos en varios grupos de función renal según la depuración de creatinina estimada (CLcr)**~~

	Aclaramiento de creatinina (mL/min)			
	Mayor o igual a 90	Menos de 90 y mayor o igual a 60	Menos de 60 y mayor o igual a 30	Menos de 30 y mayor o igual a 15
Dosis de imipenem/cilastatina para inyección (IV) *	500 mg cada 6 horas	400 mg cada 6 horas	300 mg cada 6 horas	200 mg cada 6 horas
† Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a una especie bacteriana susceptible	1000 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 8 horas	500 mg cada 12 horas
Dosis de imipenem/cilastatina para inyección (IV) *	1000 mg cada 6 horas	750 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 12 horas
† Si se sospecha o se demuestra que la infección se debe a especies bacterianas con susceptibilidad intermedia				

* Administre dosis menores o iguales a 500 mg por infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.

† Administrar dosis superiores a 500 mg por infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos.

Tabla 2: Disminución de la dosificación de imipenem/cilastatina en adultos con deterioro de la función renal y peso corporal mayor o igual a 70 kg*

Dosis total diaria según la Tabla 1	Depuración de creatinina (mL/min/1.73 m2)		
	41-70	21-40	6-20
1.0 g/día	250 mg c/8 h	250 mg c/12 h	250 mg c/12 h
1.5 g/día	250 mg c/6 h	250 mg c/8 h	250 mg c/12 h

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

2.0 g/día	500 mg c/8 h	250 mg c/6 h	250 mg c/12 h
3.0 g/día	500 mg c/6 h	500 mg c/8 h	500 mg c/12 h
4.0 g/día	750 mg c/8 h	500 mg c/6 h	500 mg c/12 h

*En pacientes con peso inferior a 70 kg, las dosis administradas se deben volver a disminuir de manera proporcional.

Cuando se emplean dosis de 500 mg en los pacientes con depuración de creatinina de 6 a 20 mL/min/1.73 m² puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Los pacientes con depuración de creatinina menor o igual a 5 mL/min/1.73 m² sólo deben recibir este medicamento si van a ser sometidos a hemodiálisis en las 48 horas siguientes.

~~En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la tasa de infusión puede disminuir.~~

~~En pacientes con un aclaramiento de creatinina de menos de 30 a mayor o igual a 15 mL/min, puede haber un mayor riesgo de convulsiones. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL/min no deben recibir imipenem/cilastatina para inyección (IV) a menos que se inicie la hemodiálisis dentro de las 48 horas. No hay información adecuada para recomendar el uso de imipenem/cilastatina para inyección (IV) en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.~~

Pacientes en hemodiálisis:

~~Cuando trate a pacientes con niveles de creatinina de menos de 15 mL/min que se someten a hemodiálisis, utilice las recomendaciones de dosis para pacientes con espacios de creatinina de menos de 30 a más de 15 mL/min en la Tabla 3 anterior. Tanto el imipenem como la cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir imipenem/cilastatina para inyección (IV) después de la hemodiálisis y en intervalos programados desde el final de esa sesión de hemodiálisis. Los pacientes con diálisis, especialmente aquellos con enfermedad de fondo del SNC, deben ser monitoreados cuidadosamente; para pacientes en hemodiálisis, Imipenem/cilastatina para inyección (IV) se recomiendan solo cuando el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones.~~

Para tratar con imipenem/cilastatina a pacientes con depuración de creatinina menor o igual a 5 mL/min/1.73 m² y que están bajo hemodiálisis, se deben usar las dosificaciones recomendadas para pacientes con depuración de creatinina de 6 a 20 mL/min/1.73 m².

Tanto imipenem como cilastatina son extraídos de la sangre por la hemodiálisis. A aquellos pacientes sometidos a este procedimiento, se les debe administrar imipenem/cilastatina luego de la hemodiálisis y en intervalos de 12 horas desde el fin de la hemodiálisis. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que están en hemodiálisis, en especial a los que tienen alguna enfermedad subyacente del sistema nervioso central. Para los pacientes en hemodiálisis sólo se recomienda imipenem/cilastatina si el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones.

Hasta ahora no hay datos suficientes para recomendar el empleo de imipenem/cilastatina en pacientes en diálisis peritoneal.

En pacientes de edad avanzada es posible que la medición del nitrógeno ureico o creatinina no refleje por sí sola con exactitud el estado de la función renal. Se sugiere determinar la depuración de creatinina como guía para establecer la dosificación.

❖ Administración

Reconstitución y preparación de imipenem/cilastatina para administración intravenosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

No use diluyentes que contengan alcohol bencílico para reconstituir imipenem/cilastatina para inyección (IV) para la administración a neonatos porque se ha asociado con toxicidad en neonatos. Si bien no se ha demostrado toxicidad en pacientes pediátricos mayores de tres meses de edad, los pacientes pediátricos en este rango de edad también pueden estar en riesgo de toxicidad por alcohol bencílico. El contenido de las botellas de infusión debe reconstituirse agregando aproximadamente 10 mL del diluyente apropiado a las soluciones de infusión.

Lista de diluyentes apropiados son los siguientes:

- Inyección de cloruro de sodio al 0.9%
- Inyección de Dextrosa al 5% o 10%
- Dextrosa al 5% e inyección de cloruro de sodio al 0.9%
- ~~- Inyección de dextrosa al 5% con solución salina al 0,225% o al 0,45%~~
- ~~- Inyección de dextrosa al 5% con solución de cloruro de potasio al 0,15%~~
- Manitol 5% y 10%.

Las soluciones reconstituidas de imipenem/cilastatina para inyección (IV) van desde incoloras a amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

La suspensión reconstituida no debe administrarse por infusión intravenosa directa. El aditivo resultante se debe agitar hasta que quede claro.

Después de la reconstitución, agite bien los frascos de infusión y transfiera la suspensión resultante a 100 mL de una solución de infusión apropiada antes de administrar mediante infusión intravenosa.

Repita la transferencia de la suspensión resultante con 10 mL adicionales de solución de infusión para asegurar la transferencia completa del contenido de las botellas de infusión a la solución de infusión. Agitar la mezcla resultante hasta que esté transparente.

Los productos de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Almacenamiento de soluciones reconstituidas

Botellas de infusión (después de la reconstitución)

Imipenem/cilastatina para inyección (IV), tal como se suministran en frascos de infusión de dosis única y se reconstituyen con los diluyentes apropiados, mantienen una potencia satisfactoria durante 4 horas a temperatura ambiente o durante 24 horas bajo refrigeración. No congele las soluciones de imipenem/cilastatina para inyección (IV).

Incompatibilidad y compatibilidad de imipenem/cilastatina para inyección (IV) con otros medicamentos antibacterianos

No mezcle imipenem/cilastatina para inyección (IV) con, o agregue físicamente a, otros medicamentos antibacterianos. Puede administrarse concomitantemente con otros fármacos antibacterianos, como los aminoglucósidos.

❖ Interacciones medicamentosas

Ganciclovir

Se han notificado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir e imipenem/cilastatina para inyección (IV). Estos medicamentos no deben utilizarse concomitantemente a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Probenecid

La administración concomitante de imipenem/cilastatina para inyección (IV) y probenecid produce aumentos en el nivel plasmático y la vida media de imipenem. Por lo tanto, no se recomienda administrar de forma concomitante.

Ácido valproico

Los informes de casos en la literatura han demostrado que la administración conjunta de carbapenems, incluidos imipenem/cilastatina para inyección (IV), a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico produce una reducción en las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden descender por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, lo que aumenta el riesgo de convulsiones de ruptura. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, los datos de estudios in vitro y en animales sugieren que los carbapenems pueden inhibir la hidrólisis del metabolito de glucurónido del ácido valproico (VPA-g) a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. Por lo general, no se recomienda el uso concomitante de imipenem/cilastatina para inyección (IV) y de ácido valproico/divalproex sódico. Se deben considerar los antibacterianos que no sean carbapenems para tratar infecciones en pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico.

❖ Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 0,2\%$) en adultos son: flebitis, náuseas, diarrea, vómitos, erupción, dolor en el lugar de inyección, fiebre, hipotensión, convulsiones, eritema en el lugar de la inyección, mareo, prurito, induración de la vena, urticaria, somnolencia.

Las reacciones adversas más frecuentes ($>1\%$) en pacientes pediátricos mayores o iguales a los 3 meses de edad son: diarrea, erupción cutánea, flebitis, gastroenteritis, vómitos, irritación del sitio IV, decoloración de la orina.

Las reacciones adversas más frecuentes ($>1\%$) en neonatos hasta los 3 meses de edad son: convulsiones, diarrea, oliguria / anuria, candidiasis oral, erupción cutánea, taquicardia.

❖ Advertencias y Precauciones

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes que reciben terapia con betalactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido informes de individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones graves de hipersensibilidad cuando se los trata con otro betalactámico. Antes de iniciar el tratamiento con imipenem/cilastatina para inyección (IV), debe hacerse una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica a imipenem/cilastatina por inyección (IV), suspenda el medicamento inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de emergencia inmediato según lo indicado clínicamente.

Potencial de convulsión

Se han informado convulsiones y otras experiencias adversas del SNC, como estados de confusión y actividad mioclónica, especialmente cuando se excedieron las dosis recomendadas. Estas experiencias han ocurrido con más frecuencia en pacientes con trastornos del SNC (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Sin embargo, ha habido informes de experiencias adversas del SNC en pacientes que no tenían un trastorno del SNC subyacente reconocido o documentado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

o una función renal comprometida. La terapia anticonvulsiva debe continuarse en pacientes con trastornos convulsivos conocidos. Si se producen temblores focales, mioclonos o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente, sometidos a terapia anticonvulsiva si aún no se ha iniciado, y se debe reexaminar la dosis de imipenem/cilastatina para inyección (IV) para determinar si debe disminuirse o suspender.

Mayor potencial de convulsiones debido a la interacción con el ácido valproico

Los informes de casos en la literatura han demostrado que la administración conjunta de carbapenems, incluidos imipenem/cilastatina para inyección (IV), a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico produce una reducción en las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden descender por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, lo que aumenta el riesgo de convulsiones de ruptura. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Por lo general, no se recomienda el uso concomitante. Se deben considerar los antibacterianos distintos de los carbapenems para tratar infecciones en pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesaria la administración de imipenem/cilastatina para inyección (IV), se debe considerar una terapia anticonvulsiva complementaria. Se recomienda una estrecha adhesión a la dosis recomendada y a los programas de dosificación, especialmente en pacientes con factores conocidos que predisponen a la actividad convulsiva.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD)

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo imipenem/cilastatina para inyección (IV), y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y provoca el crecimiento excesivo de *C. difficile*.

Las cepas productoras de hipertoxina de *C. difficile* causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de fármacos antibacterianos. Es necesario un historial médico cuidadoso ya que se ha informado que CDAD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o confirma la presencia de CDAD, es posible que deba suspenderse el uso continuo de medicamentos antibacterianos no dirigidos contra *C. difficile*. El manejo apropiado de líquidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento con antibacterianos contra *C. difficile* y la evaluación quirúrgica deben instituirse según esté clínicamente indicado.

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos

Al igual que con otros fármacos antibacterianos, el uso prolongado de imipenem/cilastatina para inyección (IV) puede provocar un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. La evaluación repetida de la condición del paciente es esencial. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas adecuadas. La prescripción de imipenem/cilastatina para inyección (IV) en ausencia de una infección bacteriana probada o muy sospechosa o una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Uso pediátrico

~~El uso de imipenem/cilastatina para inyección (IV) en pacientes pediátricos está respaldado por la evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos y estudios clínicos en pacientes pediátricos. No se recomienda en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones, ni en pacientes pediátricos de menos de 30 Kg con insuficiencia renal, ya que no hay datos disponibles.~~ **No hay suficientes datos clínicos para recomendar el uso de imipenem/cilastatina en niños menores de tres meses o en pacientes pediátricos con deterioro de la función renal (creatinina sérica > 2 mg/dL)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Uso geriátrico

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Se sabe que este medicamento se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil para monitorear la función renal.

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad. El ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal es necesario.

Insuficiencia renal

El ajuste de la dosis es necesario en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes adultos con niveles de creatinina menores o iguales a 30 mL/min, ya sea que se sometan a hemodiálisis o no, tuvieron un mayor riesgo de actividad convulsiva que aquellos sin deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda una estrecha adhesión a las pautas de dosificación y un control regular del aclaramiento de creatinina para estos pacientes.

❖ Embarazo, Fertilidad y Lactancia

Embarazo

Categoría de embarazo C: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Imipenem/cilastatina para inyección (IV) debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. Los estudios de toxicidad del desarrollo con imipenem/cilastatina sódica (solos o en combinación) administrados a monos, conejos, ratas y ratones no revelaron evidencia de teratogenicidad. Aunque se observó una ligera disminución en el peso corporal fetal vivo con la dosis alta, no hubo efectos adversos sobre la viabilidad fetal, el crecimiento o el desarrollo postnatal de las crías.

Lactancia

~~No se sabe si imipenem/cilastatina sódica se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando este se administre a una mujer lactante.~~ **Se ha detectado imipenem en la leche humana. Si se considera indispensable administrar imipenem/cilastatina a una mujer en periodo de lactancia, la paciente debe dejar de amamantar.**

❖ Contraindicaciones

Imipenem/cilastatina para inyección (IV) están contraindicados en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

❖ Sobredosis

En el caso de una sobredosis, suspenda imipenem/cilastatina para inyección (IV), trate los síntomas y establezca medidas de apoyo según sea necesario. Imipenem/cilastatina para inyección (IV) es hemodializable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMPRACID POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

❖ **Precauciones de almacenamiento**

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad. Almacenar a ~~la temperatura indicada en el envase de 20 a 25 °C (68 a 77 °F)~~ **no más de 30°C.**

Si este producto es reconstituido/diluido en condiciones asépticas controladas y validadas, puede ser utilizado y administrado en un plazo no mayor a 24 horas, almacenado entre 2 y 8°C.

MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por Laboratorio Venus Remedies Limited India.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

~~No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.~~
~~No recomiende este medicamento a otra persona.~~