

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imipenem/Cilastatina Hikma 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 530 mg de imipenem monohidrato, equivalente a 500 mg de imipenem y 530 mg de cilastatina sódica, equivalente a 500 mg de cilastatina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 20 mg de bicarbonato de sodio. El contenido total en el vial es equivalente a aproximadamente 37,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión

Polvo de color blanco a blanquecino o amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imipenem/cilastatina está indicado en adultos y niños de 1 año de edad en adelante (ver secciones 4.4 y 5.1) en el tratamiento de las infecciones siguientes:

- Infecciones intrabdominales complicadas.
- Neumonía grave, que incluye la neumonía hospitalaria y la asociada a ventilación
- Infecciones durante el parto y posparto.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos.

Imipenem/cilastatina se puede emplear en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche se deba a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con o se sospecha que se asocia a cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones de dosis de este medicamento representan la cantidad de imipenem/cilastatina que se deben administrar.

La dosis diaria de imipenem/cilastatina se debe basar en el tipo de infección y se debe dar en dosis divididas equitativas según el grado de sensibilidad del (de los) patógeno(s) aislado(s) y la función renal del paciente (ver también sección 4.4 y 5.1).

Adultos y adolescentes: Para pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 90 ml/min) los regímenes posológicos recomendados son:

500 mg/500 mg cada 6 horas **Ó**
 1000 mg/1000 mg cada 8 horas **Ó** cada 6 horas.

Se recomienda que, en caso de sospecha o infecciones demostradas causadas por microorganismos menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) e infecciones muy graves (p. ej. en pacientes neutropénicos con fiebre), se administren 1.000 mg/1.000 mg cada seis horas.

Una reducción en las dosis es necesaria cuando el aclaramiento de creatinina es < 90 ml/min (ver tabla 1). La dosis total diaria máxima no debe exceder los 4.000 mg/4.000 mg al día.

Insuficiencia renal

Para determinar la dosis reducida en adultos con una insuficiencia renal:

1. Se debe seleccionar la dosis total diaria (p. ej., 2.000/2.000, 3.000/3.000 y 4000/4000 mg) que sería normalmente aplicada a pacientes con una función renal normal.
2. De la tabla 1 se selecciona el régimen posológico reducido adecuado de acuerdo con el aclaramiento de creatinina del paciente. Para los tiempos de infusión, véase Forma de administración

Aclaramiento de creatinina (ml/min) es:	Si la DOSIS DIARIA TOTAL es 2000 mg/día	Si la DOSIS DIARIA TOTAL es: 3000 mg/día	Si la DOSIS DIARIA TOTAL es: 4000 mg/día
≥90 (normal)	500 c6h	1000 c8h	1000 c6h
Dosis reducida (mg) en pacientes con insuficiencia renal:			
<90 - ≥60	400 c6h	500 c6h	750 c8h
<60 - ≥30	300 c6h	500 c8h	500 c6h
<30 - ≥15	200 c6h	500 c12h	500 c12h

Pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 15 ml/min

Estos pacientes no deben recibir imipenem/cilastatina a menos que se instaure la hemodiálisis en el plazo de 48 horas.

Pacientes en hemodiálisis

Al tratar a pacientes con aclaramientos de creatinina ≤15 ml/min que estén sometidos a diálisis, se deben utilizar las recomendaciones de dosis para pacientes con aclaramientos de creatinina de 15 a 29 ml/min (ver tabla 1).

Tanto imipenem como cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir imipenem/cilastatina después de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas desde el final de la sesión de hemodiálisis. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes en diálisis, especialmente los que tienen

antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (SNC); en pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda imipenem/cilastatina cuando el beneficio supera el riesgo posible de crisis convulsivas (ver sección 4.4).

Actualmente no hay datos suficientes para recomendar el uso de imipenem/cilastatina en pacientes en diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal (ver sección 5.2).

Población pediátrica \geq 1 año de edad

En pacientes pediátricos \geq 1 año de edad, la dosis recomendada es de 15/15 ó 25/25 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas.

Se recomienda que, en caso de sospecha o infecciones demostradas causadas por microorganismos menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) e infecciones muy graves (p. ej. en pacientes neutropénicos con fiebre), se administren 25/25 mg/kg cada 6 horas..

Población pediátrica (de menos de 1 año de edad)

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosificación a niños menores de 1 año de edad.

Población pediátrica con insuficiencia renal

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosificación a pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica $>$ 2 mg/dl). Ver sección 4.4.

Forma de administración

Imipenem/cilastatina debe reconstituirse y posteriormente diluirse (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6) antes de la administración. Cada dosis \leq 500 mg/500 mg se debe administrar mediante una perfusión intravenosa a lo largo de 20 a 30 minutos. Cada dosis de $>$ 500 mg/500 mg se debe perfundir a lo largo de 40-60 minutos. En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, puede reducirse la velocidad de perfusión.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano de tipo carbapenem
- Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a algún otro tipo de antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

La selección de imipenem/cilastatina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la idoneidad del uso de un agente antibacteriano de tipo carbapenem en base a factores como la gravedad de la infección, la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de selección de bacterias resistentes a carbapenemes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente mortales en pacientes que recibían tratamiento con betalactámicos. Es más probable que se produzcan estas reacciones en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con imipenem/cilastatina se debe realizar una encuesta cuidadosa acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a carbapenemes, penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos (ver sección 4.3). Si se produce una reacción alérgica a imipenem/cilastatina, suspenda inmediatamente el tratamiento.

Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.

Trastornos hepáticos

Se debe vigilar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con imipenem/cilastatina debido al riesgo de toxicidad hepática (tal como aumento de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: se debe vigilar la función hepática en los pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos durante el tratamiento con imipenem/cilastatina. No es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Trastornos hematológicos

Durante el tratamiento con imipenem/cilastatina podría desarrollarse una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

Espectro antibacteriano

Se debe tener en cuenta el espectro antibacteriano de imipenem/cilastatina antes de comenzar cualquier tratamiento empírico, especialmente en enfermedades potencialmente mortales. Además, es necesario tener precaución, debido a la limitada sensibilidad a imipenem/cilastatina de patógenos específicos asociados, p. ej., a infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos. El uso de imipenem/cilastatina no es de elección para el tratamiento de estos tipos de infecciones, a menos que el patógeno está ya documentado y se sepa que es sensible o existe una sospecha muy elevada de que los patógenos más probables serían sensibles a este tratamiento. Podría estar indicado el uso simultáneo de un agente anti-SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a metilicina) adecuado, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se demuestre que existen infecciones producidas por este patógeno. Podría estar indicado el uso simultáneo de un aminoglucósido, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se haya demostrado que existen infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (ver sección 4.1).

Interacción con el ácido valproico

No se recomienda el uso simultáneo de imipenem/cilastatina y ácido valproico/valproato sódico (ver sección 4.5).

Clostridium difficile

Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con imipenem/cilastatina y prácticamente con todos los demás agentes antibacterianos, y pueden ser desde leves hasta potencialmente mortales. Es importante valorar este diagnóstico en pacientes que desarrollen una diarrea durante o después del uso de imipenem/cilastatina (ver sección 4.8). Se debe valorar la suspensión del tratamiento con imipenem/cilastatina y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar fármacos que inhiban el peristaltismo intestinal.

Meningitis

Imipenem/cilastatina no está recomendado para la terapia de meningitis.

Insuficiencia renal

Imipenem/cilastatina se acumula en pacientes con función renal reducida. Las reacciones adversas en el SNC pueden ocurrir si la dosis no se ajusta a la función renal, ver sección 4.2 y 4.4 "Sistema nervioso central" en esta misma sección.

Trastornos del Sistema nervioso central

Se han notificado casos de reacciones adversas en el SNC, como actividad mioclónica, estados confusionales o convulsiones, en especial cuando se superaron las dosis recomendadas de acuerdo con la función renal y el peso corporal. Estas experiencias se han notificado especialmente en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o compromiso de la función renal, en los que se podría producir acumulación de los fármacos administrados. Por tanto, se insta al cumplimiento estricto de las pautas de dosis recomendadas especialmente en estos pacientes (ver sección 4.2). Se debe continuar el tratamiento con anticonvulsivantes en pacientes con antecedentes convulsivos.

Se debe prestar especial atención a los síntomas neurológicos o las convulsiones en niños, con factores de riesgo de padecer crisis convulsivas o en tratamiento simultáneo con medicamentos que reducen el umbral de las mismas.

Se debe evaluar neurológicamente a los pacientes si se producen temblores focales, mioclonías o crisis y se les debe instaurar un tratamiento con anticonvulsivantes, si no lo recibían ya. Si los síntomas del SNC continúan, debe reducirse o suspenderse la dosis de imipenem/cilastatina.

Los pacientes que presenten un aclaramiento de la creatinina ≤ 15 ml/min no deben recibir imipenem/cilastatina, a menos que estén siendo sometidos a diálisis en el plazo de 48 horas. En pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda imipenem/cilastatina cuando el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de imipenem/cilastatina en niños de menos de 1 año de edad o en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl). Consulte también el apartado anterior Sistema nervioso central.

Este medicamento contiene 37.5 mg (1,6 mEq) de sodio por vial, equivalente a 1.88 % de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han notificado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir e imipenem/cilastatina. No deben utilizarse simultáneamente estos medicamentos a menos que el beneficio potencial supere a los riesgos.

Se han notificado descensos de los niveles de ácido valproico que podrían caer por debajo del rango terapéutico cuando se administró ácido valproico simultáneamente con agentes de tipo carbapenem. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden conducir a control insuficiente de las crisis; por tanto, no se recomienda el uso simultáneo de imipenem y ácido valproico/valproato sódico y deben valorarse tratamientos antibacterianos o anticonvulsivantes alternativos (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

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

Se han notificado numerosos informes que describen el aumento del efecto anticoagulante de los medicamentos anticoagulantes orales, incluida warfarina, en pacientes que recibían simultáneamente agentes antibacterianos. El riesgo podría variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al aumento del INR (cociente internacional normalizado). Se recomienda vigilar con frecuencia el INR durante y poco después de la administración simultánea de antibióticos con un agente anticoagulante oral.

La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid produjo aumento mínimo de los niveles plasmáticos y la semivida plasmática del imipenem. La recuperación urinaria del imipenem activo (no metabolizado) disminuyó hasta aproximadamente el 60% de la dosis cuando se administró imipenem/cilastatina con probenecid. La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid duplicó la concentración plasmática y la semivida de la cilastatina, pero no tuvo efectos sobre la recuperación urinaria de cilastatina.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios en monas gestantes han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Sólo se debe utilizar imipenem/cilastatina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Imipenem y cilastatina se excretan en la leche humana en pequeñas cantidades. Se produce poca absorción de cualquiera de los compuestos después de la administración oral. Por tanto, es poco probable que el lactante se vea expuesto a cantidades significativas. Si se considera necesario el uso de imipenem/cilastatina, se debe sopesar el beneficio de la lactancia materna para el niño con el posible riesgo para el niño

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales del tratamiento de imipenem/cilastatina sobre la fertilidad en varones o mujeres.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, existen algunos efectos secundarios (como alucinaciones, mareo, somnolencia y vértigo) asociados a este producto que podrían afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos en los que se incluyó a 1723 pacientes tratados con imipenem/cilastatina intravenoso, las reacciones adversas sistémicas comunicadas con más frecuencia, consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento fueron náuseas (2,0 %), diarrea (1,8 %), vómitos (1,5 %), erupción cutánea (0,9 %), fiebre (0,5 %), hipotensión (0,4 %), convulsiones (0,4 %) (ver sección 4.4), mareos (0,3 %), prurito (0,3 %), urticaria (0,2 %) y somnolencia (0,2 %). Del mismo modo, las reacciones adversas locales notificadas con más frecuencia fueron flebitis/tromboflebitis (3,1 %), dolor en el lugar de inyección (0,7 %), eritema en el lugar de inyección (0,4 %) e induración de la vena (0,2 %). También se comunican con frecuencia aumentos de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos o durante la experiencia poscomercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran por clase órgano/sistema y frecuencia: : Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Acontecimiento
Infecciones e infestaciones	Raras	colitis pseudomembranosa, candidiasis
	Muy raras	gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	eosinofilia
	Poco frecuentes	pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis
	Raras	agranulocitosis
	Muy raras	anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	reacciones anafilácticas
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	alteraciones psíquicas, incluidas alucinaciones y estados confusionales
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	convulsiones, actividad mioclónica, mareo, somnolencia

	Raras	encefalopatía, parestesia, temblor focal, perversión del sentido del gusto
	Muy raras	agravamiento de la miastenia grave, cefalea
	Frecuencia no conocida	agitación, discinesia
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	pérdida auditiva
	Muy raras	vértigo, acúfenos
Trastornos cardíacos	Muy raras	cianosis, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	tromboflebitis
	Poco frecuentes	hipotensión
	Muy raras	rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	disnea, hiperventilación, dolor faríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas Las náuseas o los vómitos relacionados con los medicamentos aparecen con mayor frecuencia en los pacientes granulocitopénicos que en los no granulocitopénicos tratados con imipenem/cilastatina.
	Raras	tinción de los dientes y/o la lengua
	Muy raras	colitis hemorrágica, dolor abdominal, ardor de estómago, glositis, hipertrofia de las papilas linguales, aumento de la salivación
Trastornos hepatobiliares	Raras	insuficiencia hepática, hepatitis
	Muy raras	hepatitis fulminante
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción (p. ej., exantematoso)
	Poco frecuentes	urticaria, prurito
	Raras	necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa
	Muy raras	hiperhidrosis, cambios en la textura de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	poliartralgia, dolor en la columna dorsal
Trastornos renales y urinarios	Raras	insuficiencia renal aguda, oliguria/anuria, poliuria, cambio de color de la orina (trastorno benigno que no se debe confundir con la hematuria). Es difícil valorar el papel de imipenem/cilastatina en los cambios de la función renal, ya que con frecuencia se presentan también factores que predisponen a una azoemia prerrenal o deterioro de la función renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	prurito vulvar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	fiebre, dolor local e induración en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección
	Muy raras	molestias torácicas, astenia/debilidad
Exploraciones complementarias	Frecuentes	aumento de las transaminasas séricas, aumento de la fosfatasa alcalina sérica.
	Poco frecuentes	Prueba de Coombs directa positiva, prolongación del tiempo de protrombina, disminución de la concentración de hemoglobina, aumento de la concentración de la bilirrubina sérica, elevaciones de la creatinina sérica, elevaciones de nitrógeno ureico en sangre

Población pediátrica (≥ 3 meses de edad)

En los estudios realizados con 178 pacientes pediátricos de ≥ 3 meses de edad, las reacciones adversas notificadas concuerdan con las notificadas en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis que se pueden producir concuerdan con el perfil de reacciones adversas y pueden incluir convulsiones, confusión, temblores, náuseas, vómitos, hipotensión y bradicardia. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de imipenem/cilastatina. Imipenem/cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, se desconoce la utilidad que pueda tener este procedimiento en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, carbapeneme, código ATC: J01DH51

Mecanismo de acción

Imipenem/cilastatina contiene dos principios activos, imipenem y cilastatina sódica, en una proporción 1:1 en peso.

El imipenem, denominado también 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 a través de la unión a proteínas transportadoras de penicilinas (PBP).

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 a la actividad antibacteriana del imipenem.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

De forma similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo durante el cual las concentraciones de imipenem superan la CMI ($T > CMI$) es lo que mejor se correlaciona con la eficacia..

Mecanismos de resistencia

La resistencia al imipenem se podría deber a lo siguiente:

- Disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (por la disminución de la producción de porinas).
- El imipenem podría ser eliminado activamente de la célula con una bomba de expulsión.
- Reducción de la afinidad de las PBP por imipenem.
- El imipenem es estable a la hidrólisis producida por la mayoría de las betalactamasas, incluidas las penicilinasas y las cefalosporinasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, a excepción de las betalactamasas que hidrolizan carbapenemes, relativamente raras. Las especies resistentes a otros carbapenemes generalmente expresan resistencia cruzada al imipenem. No existe resistencia cruzada basada en la diana entre el imipenem y agentes de las clases de las quinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las tetraciclinas.

Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI del EUCAST para distinguir los patógenos sensibles (S) de los resistentes (R) son los siguientes (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas* spp.²: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp.³: Deducida a partir de la sensibilidad a la cefoxitina.
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

Streptococcus A, B, C y G: La sensibilidad a los betalactámicos de los estreptococos beta-hemolíticos de grupos A, B, C y G se deduce a partir de la sensibilidad a la penicilina

- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Otros estreptococos⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: Hay pruebas insuficientes de que la *Neisseria gonorrhoeae* sea un buen objetivo para el tratamiento con imipenem.
- Anaerobios grampositivos: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Anaerobios Gramnegativos: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Puntos de corte no relacionados con especies específicas⁵: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

¹ Las especies de *Proteus* y *Morganella* no se consideran dianas susceptibles de tratamiento con imipenem.

² Los puntos de corte para *Pseudomonas* se relacionan con tratamiento frecuente a dosis altas (1 g cada 6 horas).

³ La sensibilidad de los estafilococos a los carbapenemes se deduce a partir de la sensibilidad a la cefoxitina.

⁴ Las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte de sensibilidad son muy raras o todavía no se han comunicado. La identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana sobre cualquiera de dichos aislados deben repetirse y si se confirma el resultado, debe enviarse el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que haya pruebas relativas a la respuesta clínica de aislados confirmados con CMI por encima del punto de corte actual de resistencia, deben notificarse como resistentes

⁵ El punto de corte no relacionado con ninguna especie específica se ha determinado fundamentalmente de acuerdo con datos FC/FD y es independiente de las distribuciones de CMI de especies concretas. Se utilizan sólo en especies no mencionadas en la revisión de los puntos de corte relacionados con especies específicas o en las notas al pie de página.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida podría variar geográficamente y con el tiempo, en especies seleccionadas, y es deseable conocer la información local sobre resistencia, especialmente al tratar infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe solicitar asesoramiento a expertos cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente, en al menos algún tipo de infección, sea cuestionable.

<i>Especies frecuentemente sensibles:</i>
<u>Aerobios grampositivos:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)* <i>Staphylococcus coagulasa negativos</i> (sensibles a la meticilina) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupo de <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobios gramnegativos:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenus</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaerobios grampositivos:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp.** <i>Clostridium perfringens</i> **
<u>Anaerobios gramnegativos:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.
<u>Especies en las que la resistencia adquirida podría ser un problema:</u>
<u>Aerobios gramnegativos:</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Especies con resistencia intrínseca</i>

<u>Aerobios grampositivos:</u> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aerobios gramnegativos:</u> Algunas cepas de <i>Burkholderia cepacia</i> (conocida anteriormente como <i>Pseudomonas cepacia</i>) <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (antes <i>Xanthomonas maltophilia</i> y como <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
<u>Otras:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureoplasma urealyticum</i>

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Imipenem

Absorción

En voluntarios sanos, la perfusión intravenosa de imipenem/cilastatina a lo largo de 20 minutos produjo niveles plasmáticos máximos de imipenem que oscilaban de 12 a 20 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 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 17, 39 y 66 µg/ml, respectivamente. A estas dosis, los niveles plasmáticos de imipenem caen por debajo de 1 µg/ml o menos en cuatro a seis horas.

Distribución

La unión del imipenem a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20 %.

Biotransformación

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

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

Eliminación

La semivida plasmática del imipenem fue de una hora. Aproximadamente el 70% del antibiótico administrado se recuperó intacto en la orina en el plazo de diez horas y no se detectó más excreción urinaria de imipenem. Las concentraciones urinarias de imipenem superaron los 10 µg/ml 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 sin actividad antibacteriana y la eliminación fecal de imipenem fue prácticamente nula.

No se ha observado acumulación de imipenem en el plasma o la orina con regímenes de imipenem/cilastatina, administrados con frecuencias de hasta cada seis horas, en pacientes con función renal normal.

Cilastatina

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos de cilastatina, después de una perfusión intravenosa de 20 minutos de imipenem/cilastatina, oscilaron entre 21 a 26 $\mu\text{g/ml}$ en el caso de la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 55 $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 500 mg/500 mg y de 56 a 88 $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 1.000 mg/1.000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de cilastatina después de la administración de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg /1000 mg fueron 22, 42 y 72 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Distribución

La unión de la cilastatina a las proteínas séricas humanas es de aproximadamente el 40 %.

Biotransformación y eliminación

La semivida plasmática de la cilastatina es aproximadamente de una hora. Aproximadamente el 70-80 % de la dosis se recuperó inalterada en la orina en forma de cilastatina en el plazo de 10 horas tras la administración de imipenem/cilastatina. Posteriormente, no apareció más cilastatina en la orina. Aproximadamente el 10 % se encontró en forma del metabolito *N*-acetilo, que posee una actividad inhibitora contra la deshidropeptidasa comparable a la de la cilastatina. La actividad de la deshidropeptidasa-I en el riñón retornó a los niveles normales poco después de la eliminación de la cilastatina del torrente sanguíneo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatina, el área bajo la curva (AUC) del imipenem aumentó 1,1, 1,9 y 2,7 veces en los pacientes que padecían una insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr]: 50-80 ml/min/1,73 m²), moderada (ClCr: 30- < 50 ml/min/1,73 m²) y grave (ClCr < 30 ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con los pacientes con una actividad renal normal (ClCr > 80 ml/min/1,73 m²) y las AUC de la cilastatina se multiplicaron por 1,6, 2,0 y 6,2 en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatina administrada 24 horas después de la hemodiálisis, las AUC del imipenem y la cilastatina fueron 3,7 y 16,4 veces mayores, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. La recuperación urinaria, el aclaramiento renal y el aclaramiento plasmático de imipenem y cilastatina disminuyen al disminuir la función renal después de la administración intravenosa de imipenem/cilastatina. Es necesario el ajuste de la dosis para pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética del imipenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la magnitud limitada del metabolismo hepático del imipenem, no se espera que su farmacocinética se vea afectada por la insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Pacientes pediátricos

El aclaramiento medio (Cl) y el volumen de distribución (Vd) del imipenem fueron aproximadamente un 45 % superior en los pacientes pediátricos (de entre 3 meses y 14 años de edad), en comparación con los adultos. El AUC del imipenem tras la administración de 15/15 mg/kg de peso corporal de imipenem/cilastatina a pacientes pediátricos fue aproximadamente un 30 % superior que la exposición en adultos que recibieron una dosis de 500 mg/500 mg. Con la dosis más alta, la exposición después de la administración de 25/25 mg/kg de imipenem/cilastatina a niños fue un 9 % superior, en comparación con la exposición en adultos que recibieron una dosis de 1000 mg/1000 mg.

Pacientes de edad avanzada

En voluntarios sanos de edad avanzada (de 65-75 años de edad, con una 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 coherente con la esperada en pacientes con una insuficiencia renal leve, en los que no se considera necesaria la modificación de la dosis. Las semividas plasmáticas medias de imipenem y cilastatina fueron de $91 \pm 7,0$ minutos y de 69 ± 15 minutos, respectivamente. La administración de dosis múltiples no tiene ningún efecto en la farmacocinética del imipenem ni la cilastatina, y no se observó acumulación de imipenem/cilastatina (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios en animales demostraron que la toxicidad producida por el imipenem, como entidad única, se limitó al riñón. La administración simultánea de cilastatina con imipenem en una proporción 1:1 previno los efectos nefrotóxicos del imipenem en conejos y monos. Las pruebas disponibles sugieren que la cilastatina previene la nefrotoxicidad impidiendo la entrada del imipenem en las células tubulares.

Un estudio teratológico en macacos hembra gestantes que recibieron imipenem-cilastatina sódica a dosis de 40/40 mg/kg/día (inyección de bolo intravenoso) produjo toxicidad materna, incluidos vómitos, 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 habitual diaria recomendada en seres humanos) a macacos hembra gestantes a un ritmo de perfusión intravenosa que simula el uso clínico en seres humanos, hubo una intolerancia materna mínima (vómitos ocasionales), no hubo muertes maternas ni evidencia de teratogenia, pero sí un aumento de la pérdida embrionaria en relación con los grupos control (ver sección 4.6).

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de imipenem-cilastatina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrogenocarbonato sódico.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento es químicamente incompatible con el lactato y no se debe reconstituir con diluyentes que contengan lactato. Sin embargo, se puede administrar en un sistema I.V. a través del cual se está perfundiendo una solución de lactato .

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Envase sin abrir: 3 años.

Después de la reconstitución:

La solución diluida se debe utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la perfusión intravenosa no debe ser superior a dos horas.

No congelar la solución reconstituida.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conserve el vial en el envase original.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo III de 20 ml de capacidad, con tapón de bromobutilo de 20 mm de diámetro.

El medicamento se presenta en envases de 1 vial (20 ml) y 10 viales (20 ml).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial está destinado a un solo uso.

Cualquier medicamento no utilizado o los materiales de desecho deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

Reconstitución:

El contenido de cada vial se debe transferir a una solución para perfusión adecuada hasta alcanzar un volumen de 100 ml (ver secciones 6.2 y 6.3): cloruro sódico al 0,9 %. En circunstancias excepcionales en las que no se pueda emplear la solución de cloruro sódico al 0,9 % por motivos médicos, se puede usar en su lugar una solución de glucosa al 5 %.

Un procedimiento que se sugiere es añadir aproximadamente 10 ml de la solución para perfusión adecuada al vial. Agitar bien y transferir la mezcla resultante al envase de la solución para perfusión.

ADVERTENCIA: LA MEZCLA NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA.

Repetir con 10 ml más de la solución para perfusión para garantizar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante se debe agitar hasta que quede transparente.

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

La variación del color, de incoloro a amarillo, no afectan a la eficacia del medicamento.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica, S.A.,
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A e 8B,
Fervença, 2705-906
Terrugem SNT,
Portugal
Tel.: 351-21-960 84 10 / Fax: 351-21-961 51 02
E-mail: portugalgeral@hikma

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es