

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 36,1 mg (1,57 mmol) de sodio.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo blanco o casi blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Imipenem/Cilastatina 500mg/500mg está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, adolescentes y niños de 1 año o más (ver las secciones 4.4 y 5.1):

- infecciones intraabdominales complicadas
- neumonía grave, incluida neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación
- infecciones durante el parto y puerperales
- infecciones del tracto urinario complicadas
- infecciones complicadas de los tejidos blandos y la piel

Imipenem/Cilastatina se puede usar en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que pueda ser debida a una infección bacteriana.

Además, está indicado para el tratamiento de pacientes con bacteriemia que se presente asociada o presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones que se acaban de enumerar.

Se deben considerar las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Las recomendaciones posológicas de imipenem/cilastatina representan la cantidad de Imipenem/Cilastatina Steriscience que se debe administrar.

La dosis diaria de Imipenem/Cilastatina se debe determinar en función del tipo y la gravedad de la

infección, del patógeno o los patógenos aislados, de la función renal y del peso corporal del paciente (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

#### Adultos y adolescentes

Para los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se recomiendan las dosis de:

500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina cada 6 horas o 1.000 mg/1.000 mg cada 8 horas O cada 6 horas

Se recomienda tratar las infecciones que puedan ser debidas o sean debidas a especies bacterianas menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) y las infecciones muy graves (p. ej. en pacientes neutropénicos con fiebre) con 1.000 mg de imipenem/1.000 mg de cilastatina administrados cada 6 horas.

Será preciso reducir la dosis cuando:

- El aclaramiento de creatinina sea ≤70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver la tabla 1), o
- El peso corporal sea <70 kg. La dosis proporcional para los pacientes de <70 kg se debe calcular con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Peso corporal exacto (kg)} \times \text{dosis estándar}}{70 \text{ (kg)}}$$

La dosis máxima diaria total no debe superar los 4.000 mg de imipenem/4.000 mg de cilastatina al día.

#### Insuficiencia renal

Para determinar la dosis reducida para los adultos con insuficiencia renal:

1. Se escoge la dosis diaria total (p. ej., 2.000 mg de imipenem/2.000 mg de cilastatina, 3.000 mg de imipenem/3.000 mg de cilastatina o 4.000 mg de imipenem/4.000 mg de cilastatina) que sería aplicable normalmente en pacientes con función renal normal.
2. Se selecciona la pauta posológica reducida correspondiente de la tabla 1, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina del paciente. Para consultar la duración de la perfusión, ver Forma de administración.

Tabla 1:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Si la dosis diaria total es de 2.000 mg al día	Si la dosis diaria total es de 3.000 mg al día	Si la dosis diaria total es de 4.000 mg al día
≥90 (normal)	500 mg cada 6 horas	1.000 mg cada 8 horas	1.000 mg cada 6 horas
<u>Dosis reducida en pacientes con insuficiencia renal</u>			
<90 - ≥60	400 mg cada 6 horas	500 mg cada 6 horas	750 mg cada 8 horas
<60 - ≥30	300 mg cada 6 horas	500 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas
<30 - ≥15	200 mg cada 6 horas	500 mg cada 12 horas	500 mg cada 12 horas

#### Pacientes con aclaramiento de creatinina ≤5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Estos pacientes no deben recibir Imipenem/Cilastatina a menos que se instaure una hemodiálisis en 48 horas.

#### Pacientes sometidos a hemodiálisis

Al tratar a pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sometidos a hemodiálisis, debe seguirse la recomendación para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver tabla 1).

Tanto el imipenem como la cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir Imipenem/Cilastatina tras la hemodiálisis y en un intervalo de 12 horas a partir del final del tratamiento con hemodiálisis. Los pacientes en diálisis, especialmente los que tienen antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (SNC) deben someterse a un seguimiento estricto; en los pacientes sometidos a hemodiálisis, se recomienda administrar Imipenem/Cilastatina Steriscience solo cuando el beneficio supere el posible riesgo de convulsiones (ver sección 4.4).

Actualmente no hay datos suficientes para recomendar el uso de Imipenem/Cilastatina Steriscience en pacientes en diálisis peritoneal.

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica de 1 año o más*

Para los pacientes pediátricos de un año o más, la posología recomendada es de 15 mg/15 mg o 25 mg/25 mg por kg y por dosis administrados cada 6 horas.

Se recomienda tratar las infecciones que puedan ser debidas o sean debidas a especies bacterianas menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) y las infecciones muy graves (p. ej. en pacientes neutropénicos con fiebre) con 25 mg/25 mg por kg administrados cada 6 horas.

#### *Población pediátrica menor de 1 año*

Los datos clínicos resultan insuficientes para recomendar una posología para niños menores de un año.

#### *Población pediátrica con insuficiencia renal*

Los datos clínicos resultan insuficientes para recomendar una posología para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica >2 mg/dl). Ver sección 4.4.

### Forma de administración

Para uso por vía intravenosa tras su reconstitución y dilución (ver las secciones 6.2, 6.3 y 6.6).

Cada dosis de  $\leq 500$  mg/500 mg se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 20 a 30 minutos.

Cada dosis de >500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina se debe perfundir durante un periodo de 40 a 60 minutos.

Puede reducirse la velocidad de perfusión en los pacientes que desarrollen náuseas durante la perfusión.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a cualquier otro antibacteriano carbapenémico.
- Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de antibacteriano betalactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Generales

Cuando se seleccione imipenem/cilastatina para tratar a un paciente, se debe tener en cuenta si es apropiado emplear un antibacteriano carbapenémico en función de factores como la gravedad de la infección, la prevalencia de resistencias a otros antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes a los carbapenémicos.

#### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y en ocasiones mortales en pacientes que recibían tratamiento con betalactámicos. Estas reacciones se producen con más probabilidad en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de comenzar el tratamiento con Imipenem/Cilastatina Steriscience, es preciso hacer un interrogatorio exhaustivo sobre reacciones de hipersensibilidad anteriores a los carbapenémicos, las penicilinas, las cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos (ver sección 4.3). Si se produce una reacción alérgica a Imipenem/Cilastatina Steriscience, suspenda el tratamiento inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves exigen un tratamiento de urgencia inmediato.

#### Trastornos hepáticos

Debe supervisarse estrictamente la función hepática durante el tratamiento con imipenem/cilastatina debido al riesgo de toxicidad hepática (como aumentos de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes deben someterse a un seguimiento de la función hepática durante el tratamiento con imipenem/cilastatina. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

#### Trastornos hematológicos

Pueden obtenerse resultados positivos en la prueba de Coombs directa o indirecta durante el tratamiento con imipenem/cilastatina.

#### Espectro antibacteriano

El espectro antibacteriano de imipenem/cilastatina debe tenerse en cuenta especialmente en enfermedades potencialmente mortales antes de emprender cualquier tratamiento empírico. Además, debido a la sensibilidad reducida a imipenem/cilastatina de algunos patógenos específicos asociados, por ejemplo, con infecciones bacterianas de los tejidos blandos y la piel, es preciso actuar con precaución. El uso de imipenem/cilastatina no es adecuado para el tratamiento de estos tipos de infecciones a menos que el patógeno ya se haya documentado y se haya confirmado su sensibilidad o que exista una sospecha muy clara de que los patógenos más probables son adecuados para el tratamiento. Puede estar indicado el uso simultáneo de un agente anti-SARM adecuado en las indicaciones autorizadas cuando existan infecciones presuntas o confirmadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Puede estar indicado el uso simultáneo de un aminoglucósido en las indicaciones autorizadas cuando se sospeche o se confirme la existencia de infecciones 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 colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con imipenem/cilastatina y con prácticamente cualquier otro antibacteriano, cuya gravedad oscila entre leve y potencialmente mortal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de imipenem/cilastatina (ver sección 4.8). Debe contemplarse la suspensión del tratamiento con imipenem/cilastatina y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos inhibidores del peristaltismo.

#### Meningitis

No se recomienda Imipenem/Cilastatina Steriscience para tratar la meningitis.

### Insuficiencia renal

Imipenem/cilastatina se acumula en pacientes con la función renal reducida. Pueden producirse reacciones adversas en el SNC si la dosis no se ajusta a la función renal, ver las secciones 4.2 y 4.4, “Trastornos del sistema nervioso central”, en esta sección.

### Trastornos del sistema nervioso central

Se han notificado reacciones adversas en el SNC como actividad mioclónica, estados confusionales o convulsiones, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas basadas en la función renal y el peso corporal. Estas reacciones se han notificado con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o alteración de la función renal, en los que pueden acumularse los fármacos administrados. Por tanto, se insta a cumplir estrictamente las pautas posológicas recomendadas especialmente en estos pacientes (ver sección 4.2). Es preciso continuar el tratamiento anticonvulsivo en pacientes con un trastorno convulsivo confirmado.

Debe prestarse especial atención a los síntomas neurológicos y a las convulsiones en niños con factores de riesgo conocidos de convulsiones o en tratamiento simultáneo con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Si aparecen temblores focales, mioclonía o convulsiones, es preciso efectuar un examen neurológico a los pacientes e instaurar un tratamiento anticonvulsivo si aún no se ha iniciado. Si los síntomas del SNC persisten, se debe reducir la dosis o suspender la administración de Imipenem/Cilastatina Steriscience.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no deben recibir Imipenem/Cilastatina Steriscience a menos que se sometan a una hemodiálisis en un plazo de 48 horas. Imipenem/Cilastatina Steriscience solo se recomienda a pacientes hemodializados cuando el beneficio supere el posible riesgo de convulsiones (ver sección 4.2).

### Población pediátrica

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de Imipenem/Cilastatina Steriscience en niños menores de 1 año o en pacientes pediátricos con disfunción renal (creatinina sérica  $>2$  mg/dl). Ver también el apartado anterior de Trastornos del sistema nervioso central.

### Contenido de sodio

Este medicamento contiene 36,1 mg (1,57 mmol) de sodio por vial equivalente al 1,805% de la ingesta máxima diaria de 2 g 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. Estos medicamentos no deben administrarse de forma simultánea a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

Se han notificado reducciones de las concentraciones de ácido valproico que pueden caer por debajo del rango terapéutico cuando se administró ácido valproico conjuntamente con carbapenémicos. Las reducciones de las concentraciones de ácido valproico pueden derivar en una regulación insuficiente de las convulsiones, por lo que no se recomienda el uso simultáneo de imipenem y ácido valproico/valproato sódico y deben contemplarse otros tratamientos antibacterianos o anticonvulsivos alternativos (ver sección 4.4).

### Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchos informes de aumento del efecto anticoagulante de los anticoagulantes administrados por vía oral, incluyendo la warfarina, en pacientes que recibían antibacterianos de forma simultánea. El riesgo

puede variar dependiendo de la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de modo que la contribución del antibiótico al aumento en el IIN (índice internacional normalizado) debe supervisarse frecuentemente durante y poco tiempo después de la administración conjunta de antibióticos con un anticoagulante oral.

La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid generó incrementos mínimos de la semivida plasmática del imipenem. La recuperación urinaria del principio activo (sin metabolizar) imipenem se redujo aproximadamente al 60% de la dosis cuando se administró imipenem/cilastatina junto con probenecid. La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid duplicó la concentración plasmática y la semivida de la cilastatina, pero no tuvo ningún efecto en la recuperación urinaria de la cilastatina.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen suficientes estudios adecuadamente controlados relativos al uso de imipenem/cilastatina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en monas preñadas han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

Imipenem/cilastatina solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo para el feto.

#### Lactancia

El imipenem y la cilastatina se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. Tras la administración oral se produce una absorción escasa de cada uno de los compuestos. Por lo tanto, resulta improbable que el lactante se vea expuesto a cantidades significativas. Si se considera necesario utilizar imipenem/cilastatina, debe ponderarse el beneficio de la lactancia materna para el niño con respecto al riesgo.

#### Fertilidad

No se dispone de datos relativos a los posibles efectos del tratamiento con imipenem/cilastatina sobre la fertilidad masculina o femenina.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, existen algunas reacciones adversas (como alucinaciones, mareos, somnolencia y vértigo) asociadas a este medicamento que pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas**

En los ensayos clínicos en los que se incluyeron 1723 pacientes tratados con imipenem/cilastatina por vía intravenosa, las reacciones adversas sistémicas notificadas con más frecuencia, consideradas como mínimo posiblemente relacionadas con el tratamiento, fueron náuseas (el 2,0%), diarrea (el 1,8%), vómitos (el 1,5%), erupción (el 0,9%), fiebre (el 0,5%), hipotensión (el 0,4%), convulsiones (el 0,4%; ver sección 4.4), mareos (el 0,3%), prurito (el 0,3%), urticaria (el 0,2%) y somnolencia (el 0,2%). Igualmente, las reacciones adversas locales notificadas con más frecuencia fueron flebitis/tromboflebitis (el 3,1%), dolor en el lugar de la inyección (el 0,7%), eritema en el lugar de la inyección (el 0,4%) e induración de la vena (el 0,2%).

También se notifican con frecuencia aumentos en las transaminasas y la fosfatasa alcalina séricas.

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

Todas las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y según la 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia las reacciones adversas aparecen ordenadas por orden decreciente de gravedad.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
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, mareos, somnolencia
	Raras	encefalopatía, parestesia, temblor focal, disgeusia
	Muy raras	empeoramiento de la miastenia grave, cefalea
	Frecuencia no conocida	agitación, discinesia
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	pérdida de audición
	Muy raras	vértigo, acúfenos
Trastornos cardiacos	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 y vómitos relacionados con el medicamento parecen producirse con más frecuencia en pacientes granulocitopénicos que en pacientes sin granulocitopenia tratados con imipenem/cilastatina

	Raras	tinción de los dientes y/o lengua
	Muy raras	colitis hemorrágica, dolor abdominal, ardor de estómago, glositis, hipertrofia de las papilas de la lengua, salivación aumentada
Trastornos hepatobiliares	Raras	insuficiencia hepática, hepatitis
	Muy raras	hepatitis fulminante
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción (p. ej. exantemática)
	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 (inocuo, y no debe confundirse con hematuria). El papel de imipenem/cilastatina en las alteraciones de la función renal es difícil de analizar, ya que existían habitualmente factores predisponentes a azotemia prerrenal o a disfunción 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 la inyección, eritema en el lugar de la inyección
	Muy raras	molestias en el pecho, astenia/debilidad
Exploraciones complementarias	Frecuentes	aumentos en las transaminasas séricas, aumentos en la fosfatasa alcalina sérica
	Poco frecuentes	resultado positivo en la prueba de Coombs directa, tiempo de protrombina prolongado, hemoglobina disminuida, aumentos en la bilirrubina sérica, elevaciones en la creatinina sérica, elevaciones en el nitrógeno ureico sanguíneo

#### Población pediátrica (de 3 o más meses de edad)

En estudios con 178 pacientes pediátricos de 3 o más meses de edad, las reacciones adversas notificadas coincidieron con las notificadas en los 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis que pueden producirse coinciden 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 Steriscience. Imipenem/cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, se desconoce la utilidad de este procedimiento en el caso de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, carbapenémicos  
Código ATC: J01DH51

#### Mecanismo de acción

Imipenem/Cilastatina Steriscience contiene 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*.

El imipenem ejerce su actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas mediante la unión a proteínas de unión a penicilina (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 antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo durante el que las concentraciones de imipenem superan la CMI ( $T > CMI$ ) es lo que mejor se correlaciona con la eficacia.

#### Mecanismo de resistencia

La resistencia al imipenem puede deberse a los siguientes factores:

- Disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (por causa de la disminución de la producción de porinas)
- El imipenem puede eliminarse de forma activa de la célula con una bomba de flujo
- Afinidad reducida de las proteínas de unión a penicilina (PBP) al imipenem
- El imipenem es estable a la hidrólisis producida por la mayoría de las betalactamasas, que abarcan las penicilinasas y las cefalosporinasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, a excepción de las betalactamasas que hidrolizan carbapenémicos, relativamente raras. Las especies resistentes a otros carbapenémicos generalmente expresan corresponsencia al imipenem. No existe resistencia cruzada basada en la diana entre el imipenem y los agentes de las clases de las quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas.

#### Puntos de corte

Los puntos de corte de la CMI del EUCAST para el imipenem son los siguientes (v. 13.0, vigente desde el 1/1/2023):

Grupo de microorganismos	Concentraciones mínimas inhibitorias (mg/l)	
	Sensible $\leq$	Resistente $>$
<i>Enterobacteriaceae</i> excepto <i>Morganellaceae</i>	2	4

<i>Enterobacteriaceae</i> * ( <i>Morganellaceae</i> )	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	La sensibilidad de los estafilococos a los carbapenémicos se infiere de la sensibilidad a la cefoxitina.	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
Grupos A, B, C, G de <i>Streptococcus</i>	La sensibilidad de los grupos A, B, C y G de estreptococos a los carbapenémicos se infiere de la sensibilidad a la bencilpenicilina.	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Grupo de estreptococos <i>viridans</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> **	2	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Datos insuficientes	Datos insuficientes
<i>Neisseria meningitidis</i>	Los valores críticos para las infecciones generalizadas por <i>N. meningitidis</i> (meningitis con o sin septicemia) se han determinado solo para el meropenem.	
<i>Bacillus</i> spp. excepto <i>B. anthracis</i>	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Puntos de corte de FC-FD (sin relación con especies concretas)	2	4

\*La actividad intrínsecamente baja del imipenem contra *Morganella morganii*, *Proteus* spp. y *Providencia* spp. exige una exposición alta a imipenem.

\*\*Las colonias aisladas resistentes son raras o todavía no se han notificado. La identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cualquiera de dichas colonias aisladas deben confirmarse y las colonias aisladas deben remitirse a un laboratorio de referencia.

### Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y conviene disponer de información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, debe solicitarse asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del fármaco, al menos en algunos tipos de infecciones, resulte cuestionable.

<b>Especies habitualmente susceptibles:</b>
<b>Aerobios grampositivos:</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)*, <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo (sensible a la meticilina), <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , grupo de <i>Streptococcus viridans</i>
<b>Aerobios gramnegativos:</b> <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter erogenous</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>
<b>Anaerobios grampositivos:</b> <i>Clostridium perfringens</i> ** , <i>Peptostreptococcus</i> spp.**

<p><b>Anaerobios gramnegativos:</b> <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.</p>
<p><b>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema:</b></p>
<p><b>Aerobios gramnegativos:</b> <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p><b>Especies con resistencia intrínseca:</b></p>
<p><b>Aerobios grampositivos:</b>  <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p><b>Aerobios gramnegativos:</b></p>
<p>Algunas cepas de <i>Burkholderia cepacia</i> (anteriormente <i>Pseudomonas cepacia</i>)  <i>Legionella</i> spp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (anteriormente <i>Xanthomonas maltophilia</i>, anteriormente <i>Pseudomonas maltophilia</i>)</p>
<p><b>Otros:</b></p>
<p><i>Chlamydia</i> spp.  <i>Chlamydophila</i> spp.  <i>Mycoplasma</i> spp.  <i>Ureoplasma urealyticum</i></p>

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

\*\*Se usa el punto de corte sin relación con especies concretas del EUCAST.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Imipenem*

#### Concentraciones plasmáticas

Tras la administración intravenosa de una dosis única de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatina aumentaron los valores del AUC (área bajo la curva) del imipenem en sujetos con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (aclaramiento de creatinina de 30- <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con los sujetos con la función renal normal (aclaramiento de creatinina >80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en aproximadamente 1,1 veces, 1,9 veces y 2,7 veces respectivamente. Los valores del AUC de la cilastatina aumentaron en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave en comparación con los sujetos con la función renal normal en 1,6 veces, 2,0 veces y 6,2 veces, respectivamente. La administración intravenosa de una dosis de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatina 24 horas después de la hemodiálisis aumentó los valores del AUC del imipenem y la cilastatina en comparación con los sujetos con la función renal normal en un factor de 3,7 o 16,4 veces. Tras una administración intravenosa de imipenem/cilastatina, la tasa de recuperación en la orina, la depuración renal y la depuración plasmática del imipenem y la cilastatina se reducen con el aumento de la disfunción renal. En pacientes con una función renal restringida se requiere ajustar la dosis (ver sección 4.2).

En voluntarios sanos, la perfusión intravenosa de imipenem/cilastatina a lo largo de 20 minutos dio lugar a unas concentraciones plasmáticas máximas de imipenem de entre 21 y 58 microgramos/ml con la dosis de 500 mg/500 mg, y de entre 41 y 83 microgramos/ml con la dosis de 1.000 mg/1.000 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de imipenem tras las dosis de 500 mg/500 mg y 1.000 mg/1.000 mg fueron de 17, 39 y 66 microgramos/ml, respectivamente. En estas dosis, las concentraciones plasmáticas de imipenem descienden por debajo de 1 µg/ml o menos en un plazo de cuatro a seis horas.

#### Distribución

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

### Biotransformación y eliminación

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

La cilastatina es un inhibidor específico de la enzima deshidropeptidasa-I e inhibe efectivamente el metabolismo del imipenem, de modo que la administración simultánea de imipenem y cilastatina permite alcanzar las concentraciones antibacterianas terapéuticas del imipenem tanto en la orina como en el plasma.

La semivida plasmática del imipenem fue de 1 hora. Aproximadamente el 70% del antibiótico administrado se recuperó inalterado en la orina en un periodo de 10 horas y no se produjo ninguna excreción urinaria posterior detectable del imipenem. Las concentraciones urinarias del imipenem superaron los 10 microgramos/ml durante hasta 8 horas tras una dosis de 500 mg/500 mg de imipenem/cilastatina. El resto de la dosis administrada se recuperó en la orina en forma de metabolitos sin actividad antibacteriana, y la eliminación fecal del imipenem fue prácticamente nula.

No se observó acumulación del imipenem en el plasma ni en la orina con pautas de imipenem/cilastatina administradas con una frecuencia de hasta cada seis horas en pacientes con función renal normal.

### *Cilastatina*

#### Concentraciones plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas máximas de cilastatina tras una perfusión intravenosa de 20 minutos de imipenem/cilastatina variaron entre 21 y 55 /ml con la dosis de 500 mg/500 mg y entre 56 y 88 microgramos/ml con la dosis de 1.000 mg/1.000 mg. Las concentraciones plasmáticas medias de cilastatina tras las dosis de 500 mg/500 mg y 1.000 mg/1.000 mg fueron de 22, 42 y 72 microgramos/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 de aproximadamente 1 hora. Aproximadamente del 70% al 80% de la dosis se recuperó inalterado en la orina como cilastatina en un periodo de 10 horas de la administración de imipenem/cilastatina. No se detectó más cilastatina en la orina posteriormente. Aproximadamente el 10% se detectó como el metabolito N-acetilo, que presenta una actividad inhibidora contra la deshidropeptidasa comparable a la de la cilastatina. La activación de la deshidropeptidasa-I en los riñones volvió a los niveles normales poco después de la eliminación de la cilastatina del torrente circulatorio.

### Insuficiencia renal

Tras una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatina Steriscience, las áreas bajo la curva (AUC) del imipenem aumentaron en 1,1 veces, 1,9 veces y 2,7 veces en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] de 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (CrCl de 30- <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (CrCl de <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal (CrCl >80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y las AUC de la cilastatina aumentaron en 1,6 veces, 2,0 veces y 6,2 veces en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. Tras 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 veces y 16,4 veces superiores, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. La recuperación urinaria, la depuración renal y la depuración

plasmática del imipenem y la cilastatina se reducen con la disminución de la función renal tras la administración intravenosa de imipenem/cilastatina. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética del imipenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido al grado restringido de metabolismo hepático del imipenem, no se prevé que la farmacocinética se vea afectada por la disfunción hepática. Por lo tanto, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática (ver sección 4.2).

#### Población pediátrica

Los promedios de la depuración (Cl) y el volumen de distribución (Vd) del imipenem fueron aproximadamente un 45% superiores en pacientes pediátricos (de 3 meses a 14 años de edad) en comparación con los de los adultos. El AUC del imipenem tras la administración de 15/15 mg por kg por peso corporal de imipenem/cilastatina a pacientes pediátricos fue aproximadamente un 30% superior a 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 por kg de imipenem/cilastatina a niños fue un 9% superior en comparación con la exposición en adultos que recibieron una dosis de 1.000 mg/1.000 mg.

#### Pacientes de edad avanzada

En voluntarios ancianos sanos (de 65 a 75 años de edad con una función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de Imipenem/Cilastatina de 500 mg/500 mg administrada por vía intravenosa en el transcurso de 20 minutos resultó acorde a la prevista en sujetos con insuficiencia renal leve cuya dosis no se considera necesario alterar. Las semividas plasmáticas medias del imipenem y la cilastatina fueron de  $91 \pm 7,0$  minutos y de  $69 \pm 15$  minutos, respectivamente. La administración de dosis múltiples no tiene ningún efecto en la farmacocinética ni del imipenem ni de la cilastatina, y no se observó ninguna acumulación de imipenem/cilastatina (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales han demostrado que la toxicidad producida por el imipenem como fármaco en solitario se limitó al riñón. La coadministración de imipenem con cilastatina en la proporción de 1:1 evitó los efectos nefrotóxicos del imipenem en conejos y monos. Los datos disponibles apuntan a que la cilastatina evita la nefrotoxicidad al impedir la entrada del imipenem en las células tubulares.

Un estudio teratológico en macacas preñadas que recibieron imipenem-cilastatina sódica en dosis de 40/40 mg por kg al día (inyección intravenosa rápida) produjo toxicidad materna que comprendió emesis, inapetencia, disminución de peso, diarrea, aborto y la muerte en algunos casos. Cuando se administraron dosis de imipenem-cilastatina sódica (aproximadamente 100/100 mg por kg al día o unas 3 veces la dosis usual intravenosa diaria recomendada en humanos) a macacas preñadas a una velocidad de perfusión intravenosa que simulaba el uso clínico en humanos, se produjo una intolerancia materna mínima (emesis ocasional), ninguna muerte materna y ningún dato de teratogenia, pero sí un aumento de la pérdida embrionaria con respecto a los grupos de referencia (ver sección 4.6).

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidrogenocarbonato de sodio

## 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento es químicamente incompatible con el lactato y no debe reconstituirse con diluyentes que contengan lactato. Sin embargo, puede administrarse con un sistema intravenoso a través del cual se perfunda 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

2 años.

### Tras la reconstitución/dilución:

La solución diluida debe utilizarse inmediatamente. El intervalo transcurrido entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe superar las dos horas.

No refrigerar o congelar.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de tipo I de 20 ml con tapón de goma de bromobutilo y sello de aluminio de tipo “flip off”.

Tamaños de envases: 1 vial y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es de un solo uso.

### Reconstitución/dilución:

El contenido de cada vial debe transferirse a 100 ml de una solución apropiada para la perfusión (ver las secciones 6.2 y 6.3): cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable. En circunstancias excepcionales en las que no puede utilizarse una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) por motivos clínicos, puede emplearse glucosa al 5% en su lugar.

Una sugerencia de procedimiento consiste en añadir al vial aproximadamente 10 ml de la solución adecuada para la perfusión. Agitar bien y transferir la mezcla resultante al recipiente de la solución para perfusión.

**PRECAUCIÓN: LA MEZCLA NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA.**

Repetir con otros 10 ml de solución para perfusión con el fin de garantizar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante debe agitarse hasta obtener una solución transparente.

La concentración de la solución reconstituida siguiendo el método anterior es de aproximadamente 5 mg/ml

tanto de imipenem como de cilastatina.

La solución reconstituida y diluida es transparente, y entre incolora y de color amarillo claro.

La solución para perfusión debe examinarse visualmente antes de la administración. El sólido debe disolverse completamente sin dejar partículas visibles. Solo deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Las variaciones de color, de incoloro a amarillo, no afectan a la eficacia del medicamento.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Steriscience B.V.  
Kranenburgweg 135-A  
2583 ER La Haya  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

89.645

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

Septiembre 2024

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2023.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>