

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imipenem/Cilastatina Noridem 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

Aproximadamente, 1,6 mmol (37,6 mg) de sodio por vial.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco a amarillo claro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Infecciones intrabdominales complicadas.
- Neumonía grave, incluidas neumonía hospitalaria y 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 Noridem se puede emplear en el tratamiento de pacientes neutrocitopénicos que padezcan una fiebre que sospeche que se debe a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes que padezcan una bacteriemia que se produzca simultáneamente o de la que se tenga la sospecha de que está relacionada con alguna de las infecciones enumeradas anteriormente.

Han de tenerse en cuenta las guías oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibióticos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Las recomendaciones sobre la dosis de Imipenem/Cilastatina Noridem representan la cantidad de imipenem/cilastatina que se debe administrar.

La dosis diaria de imipenem/cilastatina se debe basar en el tipo de infección y se debe administrar en dosis fraccionadas equivalentes teniendo en cuenta el grado de sensibilidad de los patógenos y la función renal del paciente (ver también secciones 4.4 y 5.1).

##### Adultos y adolescentes

Para pacientes con una función renal normal (aclaramiento de creatinina de  $\geq 90$  ml/min), las pautas posológicas recomendadas son:

500 mg/500 mg cada 6 horas; O  
1000 mg/1000 mg cada 8 horas O cada 6 horas.

Se recomienda el tratamiento de las infecciones de las que se tenga la sospecha o que se haya comprobado que se deben a especies bacterianas menos susceptibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) y de las infecciones muy graves (p. ej., en pacientes neutrocitopénicos con fiebre) con 1000 mg/1000 mg, administrados cada 6 horas.

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

La dosis máxima total diaria no debe sobrepasar los 4000 mg/4000 mg al día.

### Insuficiencia renal

Para determinar la dosis reducida en el caso de adultos con insuficiencia renal:

1. Se debe seleccionar la dosis diaria total (es decir, 2000/2000, 3000/3000 o 4000/4000 mg) que por lo general sería adecuada para los pacientes que presentan una función renal normal.
2. De la Tabla 1 se selecciona la pauta posológica reducida pertinente, según el aclaramiento de creatinina del paciente. Consulte los tiempos de perfusión en el apartado *Forma de administración*.

Tabla 1.

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min) de:</b>	<b>Si la DOSIS DIARIA TOTAL es de: 2000 mg/día</b>	<b>Si la DOSIS DIARIA TOTAL es de: 3000 mg/día</b>	<b>Si la DOSIS DIARIA TOTAL es de: 4000 mg/día</b>
$\geq 90$ (normal)	500 cada 6h	1000 cada 8h	1000 cada 6h
<b>posología(mg) reducida para pacientes con insuficiencia renal:</b>			
$< 90-\geq 60$	400 cada 6h	500 cada 6h	750 cada 8h
$< 60-\geq 30$	300 cada 6h	500 cada 8h	500 cada 6h
$< 30-\geq 15$	200 cada 6h	500 cada 12h	500 cada 12h

### Pacientes con un aclaramiento de la creatinina de $< 15$ ml/min

No se debe administrar Imipenem/Cilastatina Noridem a esta población de pacientes, salvo que se instaure la hemodiálisis en el plazo de 48 horas.

### Pacientes en hemodiálisis

Cuando se trate a pacientes con un aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min que se estén sometiendo a hemodiálisis, se debe emplear la recomendación de la dosis para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min (ver Tabla 1).

Durante la hemodiálisis, el imipenem y la cilastatina se eliminan de la circulación. El paciente debe recibir Imipenem/Cilastatina Noridem después de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas a partir de la finalización de la sesión de hemodiálisis. Los pacientes en diálisis, en especial, aquellos que padezcan una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) subyacente, deben someterse a una vigilancia estrecha. En el caso de los pacientes que estén en hemodiálisis, se recomienda el uso de Imipenem/Cilastatina Noridem únicamente cuando el beneficio supere el posible riesgo de padecer convulsiones (ver sección 4.4).

En la actualidad, no se dispone de suficientes datos para recomendar el uso de Imipenem/Cilastatina Noridem en pacientes que se estén sometiendo a diálisis peritoneal.

### Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes que padezcan una insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### Población de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada que presenten una función hepática normal (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica $\geq$ 1 año de edad

La dosis recomendada en pacientes pediátricos de  $\geq$  1 año de edad es de 15/15 o 25/25 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas.

Se recomienda el tratamiento de las infecciones de las que se tenga la sospecha o que se haya comprobado que se deben a especies bacterianas menos susceptibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) y de las infecciones muy graves (p. ej., en pacientes neutrocitopénicos con fiebre) con 25/25 mg/kg, administrados cada 6 horas.

#### Población pediátrica $<$ 1 año de edad

No se dispone de datos suficientes para hacer una recomendación posológica en niños menores de 1 año de edad.

#### Población pediátrica con insuficiencia renal

No se dispone de datos suficientes para hacer una recomendación posológica en pacientes pediátricos que padezcan una insuficiencia renal (creatinina sérica  $>$  2 mg/dl). Ver sección 4.4.

#### Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6.

Cada dosis de  $\leq$  500 mg/500 mg se debe administrar mediante una perfusión intravenosa a lo largo de 20-30 minutos.

Cada dosis de  $>$  500 mg/500 mg se debe administrar mediante perfusión a lo largo de 40-60 minutos. La velocidad de la perfusión se puede reducir en el caso de los pacientes que experimenten náuseas durante esta.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a algún otro antibiótico carbapenémico.

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

Al seleccionar Imipenem/Cilastatina como tratamiento de un paciente en concreto, se debe tener en cuenta la idoneidad del empleo de un antibiótico carbapenémico, según los factores de gravedad de la infección, prevalencia de resistencia a otros antibióticos posibles y el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana específica a los carbapenémicos.

### Hipersensibilidad

Se han notificado casos graves, en ocasiones mortales, de reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes que recibieron un tratamiento con betalactamas. Estas reacciones tienen una mayor probabilidad de producirse en personas que presenten antecedentes de sensibilidad a varios alérgenos. Antes de comenzar el tratamiento con Imipenem/Cilastatina, se debe realizar una anamnesis pormenorizada de la existencia de reacciones previas de hipersensibilidad a los carbapenémicos, las penicilinas, las cefalosporinas, otras betalactamas y otros alérgenos (ver sección 4.3). Si se produce una reacción alérgica a Imipenem/Cilastatina, el tratamiento se debe interrumpir de inmediato.

**Las reacciones anafilácticas graves precisan un tratamiento de urgencia inmediato.**

### Trastornos hepáticos

Durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, se debe supervisar estrechamente la actividad hepática por el riesgo de que se produzca una toxicidad hepática (como un aumento de las transaminasas, la aparición de una insuficiencia hepática y el desarrollo de una hepatitis fulminante).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: aquellos pacientes que presenten un trastorno hepático previo deben someterse a un control de la función hepática durante el tratamiento con imipenem/cilastatina. No es necesario realizar un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

### Trastornos hematológicos

Durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, se puede obtener un resultado positivo de la prueba de Coombs directa o indirecta.

### Espectro antibacteriano

Antes de comenzar cualquier tratamiento empírico, se debe tener en cuenta el espectro antibacteriano de imipenem/cilastatina, en especial, en las enfermedades potencialmente mortales. Además, se debe extremar la precaución dada la limitada susceptibilidad a imipenem/cilastatina de los patógenos específicos que están relacionados con, por ejemplo, las infecciones bacterianas de la piel y los tejidos blandos. El uso de imipenem/cilastatina no está indicado en el tratamiento de estos tipos de infección, a menos que ya se haya identificado el patógeno y se sepa que es susceptible o se tenga una sospecha clara de que el tratamiento sería adecuado en los patógenos más probables. El uso concomitante de un antibiótico adecuado contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) podría estar indicado cuando se tenga la sospecha de la presencia de una infección por SARM o se haya constatado que esta bacteria está implicada en las indicaciones autorizadas. El uso simultáneo de un aminoglucósido, en las indicaciones autorizadas, podría estar indicado cuando se tenga la sospecha de la presencia de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* o se haya constatado que esta bacteria está implicada (ver sección 4.1).

### Interacción con ácido valproico

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

### *Clostridioides difficile*

Se han notificado casos de colitis postantibiótica y colitis pseudomembranosa asociadas al uso de imipenem/cilastatina y prácticamente a todos los demás antibióticos, y su gravedad puede variar de leve a potencialmente mortal. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que experimenten una diarrea durante el uso de imipenem/cilastatina o después de este (ver sección 4.8). Se debe valorar la interrupción del tratamiento con imipenem/cilastatina y la administración de un tratamiento específico contra *Clostridioides difficile*. No se deben administrar fármacos que inhiban el peristaltismo intestinal.

### Meningitis

No se recomienda el uso de Imipenem/Cilastatina en el tratamiento de la meningitis.

### Insuficiencia renal

Imipenem/cilastatina se acumula en pacientes que presentan una función renal reducida. Se pueden producir reacciones adversas del SNC si no se ajusta la dosis según la función renal. Ver sección 4.2 y el apartado *Sistema nervios central* de la sección 4.4.

### Sistema nervioso central

Se han notificado casos de reacciones adversas del SNC, como actividad mioclónica, estados confusionales o convulsiones, en especial, cuando se sobrepasaron las dosis recomendadas ajustadas a la actividad renal y el peso corporal. Estos casos se han notificado con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o en pacientes con una función renal comprometida, en los que se puede producir la acumulación de los principios activos administrados. Por tanto, el cumplimiento preciso de las posologías recomendadas es especialmente importante en esta población de pacientes (ver sección 4.2). Se debe continuar con el tratamiento anticonvulsivo de los pacientes que presenten un trastorno convulsivo conocido.

Se debe prestar especial atención a los síntomas neurológicos o las convulsiones en los niños con factores de riesgos conocidos de crisis convulsivas o que estén recibiendo un tratamiento simultáneo con fármacos que reducen del umbral convulsivo.

En el caso de que se produzcan temblores focales, mioclonía o convulsiones, se debe evaluar neurológicamente al paciente e instaurar el tratamiento anticonvulsivo, si no se ha instaurado ya. Si los síntomas del SNC persisten, se debe disminuir o interrumpir la dosis de Imipenem/Cilastatina.

No se debe administrar Imipenem/Cilastatina a pacientes con un aclaramiento de la creatinina  $\leq 5$  ml/min, salvo que se instaure la hemodiálisis en el plazo de 48 horas. En el caso de los pacientes que estén en hemodiálisis, el uso de Imipenem/Cilastatina se recomienda únicamente si el beneficio sobrepasa el posible riesgo de padecer convulsiones (ver sección 4.2).

### Población pediátrica

Los datos clínicos son insuficientes para poder hacer una recomendación sobre el uso de Imipenem/Cilastatina en niños menores de 1 año de edad o en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica  $> 2$  mg/dl). Ver también el apartado anterior *Sistema nervioso central*.

### Sodio

Este medicamento contiene 37,6 mg (1,6 mmol) de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis de 500 mg. Esto equivale al 1,9 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se han notificado casos de convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir e Imipenem/Cilastatina. Estos fármacos no se deben utilizar de forma simultánea, a menos que el posible beneficio supere los riesgos.

Se han notificado casos de disminuciones de las concentraciones de ácido valproico (incluso por debajo de los intervalos terapéuticos) al administrar de forma conjunta ácido valproico y agentes carbapenémicos. Las concentraciones reducidas del ácido valproico pueden conllevar el control deficiente de las convulsiones; por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de imipenem y ácido valproico/valproato sódico, y se deben valorarse otros tratamientos antibióticos o anticonvulsivos (ver sección 4.4).

### Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos y warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Se han comunicado numerosos casos de aumento del efecto anticoagulante de los anticoagulantes administrados por vía oral, incluyendo la warfarina, en pacientes que estaban recibiendo antibióticos de forma simultánea. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil de evaluar la contribución del antibiótico al aumento del IIN (índice internacional normalizado). Se recomienda la supervisión frecuente del IIN durante la administración conjunta de antibióticos y un anticoagulante oral, así como poco después de esta.

La administración simultánea de Imipenem/Cilastatina y probenecid produjo aumentos discretos de las concentraciones y la semivida plasmáticas del imipenem. La recuperación en la orina del imipenem activo (sin metabolizar) 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 ningún efecto en la recuperación urinaria de cilastatina en la orina.

#### Población pediátrica

Solo se han llevado a cabo estudios de interacciones en adultos.

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

#### Embarazo

No hay datos ni estudios bien controlados relativos al uso de imipenem/cilastatina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en monos gestantes han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en humanos.

Únicamente se debe utilizar Imipenem/Cilastatina Noridem 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. Tras la administración por vía oral, se produce una absorción pequeña de los dos principios activos, por lo que es poco probable que el lactante esté expuesto a cantidades significativas. Si se considera necesario el uso de Imipenem/Cilastatina Noridem se debe sopesar entre el beneficio de la lactancia materna para el niño frente al posible riesgo para el niño

#### Fertilidad

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

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, pueden producirse algunos efectos adversos (como alucinaciones, mareo, somnolencia y vértigo) relacionados con este medicamento que podrían afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

En los ensayos clínicos en los que se incluyó a 1723 pacientes a los que se les trató con imipenem/cilastatina por vía intravenosa, las reacciones sistémicas que se notificaron con una frecuencia mayor y como posiblemente relacionadas con el tratamiento fueron náuseas (2,0 %), diarrea (1,8 %), vómitos (1,5 %), erupción (0,9 %), fiebre (0,5 %), hipotensión (0,4 %), convulsiones (0,4 %) (ver sección 4.4), mareo (0,3 %), prurito (0,3 %), urticaria (0,2 %) y somnolencia (0,2 %). De igual modo, las reacciones adversas locales que se notificaron con mayor 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 han notificado con frecuencia aumentos de la concentración sérica de transaminasas y de la fosfatasa alcalina.

Las reacciones adversas siguientes se han notificado en los ensayos clínicos o en el período poscomercialización.

A continuación, se enumeran todas las reacciones adversas clasificadas por órganos del sistema MedDRA y su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  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 grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Acontecimiento</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, supresión de la médula ósea
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos psíquicos, incluido alucinaciones y estados confusionales
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsiones, actividad mioclónica, mareo, somnolencia
	Raras	Encefalopatía, parestesia, temblor focal, alteración del gusto
	Muy raras	Empeoramiento 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	Sofocos
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	Coloración de los dientes o la lengua
	Muy raras	Colitis hemorrágica, dolor abdominal, ardor de estómago, glositis, hipertrofia de las papilas linguales, 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, alteraciones 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, cambio de color de la orina (inocuo y no debe confundirse con hematuria) Es difícil evaluar el papel que desempeña imipenem/cilastatina en las variaciones de la función renal, ya que suelen estar presentes factores predisponentes a una azotemia prerrenal o una insuficiencia 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 localizado e induración en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección
	Muy raras	Dolor de pecho, astenia/debilidad
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
	Poco frecuentes	Prueba de Coombs directa positiva, tiempo de protrombina prolongado, disminución de la hemoglobina, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la creatinina sérica, urea en sangre elevada

#### *Población pediátrica ( $\geq 3$ meses de edad)*

En los estudios realizados con 178 pacientes pediátricos de  $\geq 3$  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 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 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 Noridem. Imipenem/cilastatina sódica es hemodializable. No obstante, 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, Otros antibacterianos betalactámicos, Derivados de carbapenem, 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, también denominado *N-formimidodiltienamicina*, es un derivado semisintético de la tienamicina, el compuesto original que produce la bacteria filiforme *Streptomyces cattleya*.

El imipenem ejerce su actividad bacteriana mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular de las bacterias gramnegativas y grampositivas, uniéndose a las proteínas de unión a la 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 antibiótica intrínseca y no afecta a la actividad antibacteriana del imipenem.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo durante el cual las concentraciones de imipenem superan la concentración inhibidora mínima (CIM) ( $T > CMI$ ) es lo que mejor se relaciona con la eficacia.

#### Mecanismo 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).
- Afinidad reducida de las PBPs al imipenem.
- El imipenem es estable a la hidrólisis producida por la mayoría de las betalactamasas, entre ellas, las penicilinasas y las cefalosporinasas producidas por las bacterias grampositivas y gramnegativas, salvo la de las betalactamasas que hidrolizan los carbapenémicos, que son relativamente raras. Las especies que son resistentes a otros carbapenémicos suelen expresar una resistencia simultánea al imipenem. No existe resistencia cruzada específica entre el imipenem y los fármacos pertenecientes a las clases de las quinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las tetraciclinas.

#### Puntos de corte

- Los valores críticos de la CIM del EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) para distinguir los patógenos sensibles (S) de los resistentes (R) son los siguientes (v. 14.0, con entrada en vigor el 01.01.2024):
- Enterobacterales (salvo *Morganellaceae*):  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 4$  mg/l.
- Enterobacterales<sup>1</sup> (*Morganellaceae*):  $S \leq 0,001$  mg/l,  $R > 4$  mg/l.
- *Pseudomonas* spp.:  $S \leq 0,001$  mg/l,  $R > 4$  mg/l.
- *Acinetobacter* spp.:  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 4$  mg/l.
- *Staphylococcus* spp.<sup>2</sup>: deducido a partir de la susceptibilidad a la cefoxitina.
- *Enterococcus* spp.:  $S \leq 0,001$  mg/l,  $R > 4$  mg/l.
- *Streptococcus* A, B, C y G: la sensibilidad a los carbapenémicos de los estreptococos de los grupos A, B, C y G se ha deducido a partir de la sensibilidad a la bencilpenicilina.
- *Streptococcus pneumoniae*:  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l.
- Estreptococos del grupo *viridans*:  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l.
- *Haemophilus influenzae*:  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l. No para el caso de la meningitis (el meropenem es el único carbapenémico empleado para la meningitis).
- *Moraxella catarrhalis*<sup>3</sup>:  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l.

- *Neisseria gonorrhoeae*: no se dispone de suficientes datos.
- *Neisseria meningitidis*: los valores críticos de las infecciones sistémicas graves provocadas por *N. meningitidis* (meningitis, acompañada o no de septicemia) solo se han determinado para el meropenem.
- *Bacteroides* spp.: S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l.
- *Prevotella* spp.<sup>4</sup>: S ≤ 0,125 mg/l, R > 0,125 mg/l.
- *Fusobacterium necrophorum*<sup>4</sup>: S ≤ 0,125 mg/l, R > 0,125 mg/l.
- *Clostridium perfringens*<sup>4</sup>: S ≤ 0,5 mg/l, R > 0,5 mg/l.
- *Cutibacterium acnes*<sup>4</sup>: S ≤ 0,3 mg/l, R > 0,3 mg/l.
- *Bacillus* spp.: S ≤ 0,5 mg/l, R > 0,5 mg/l.
- *Burkholderia pseudomallei*: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l.

<sup>1</sup> La actividad intrínsecamente baja del imipenem contra *Morganella morganii*, *Proteus* spp. y *Providencia* spp. precisa la elevada exposición del imipenem.

<sup>2</sup> La susceptibilidad de los estafilococos a los carbapenémicos se ha deducido a partir de la susceptibilidad a la cefoxitina.

<sup>3</sup> Las cepas aisladas resistentes son raras o todavía no se han notificado. Las pruebas de determinación y de sensibilidad antibiótica de cualquiera de las cepas mencionadas se deben confirmar, y se debe remitir la cepa aislada a un laboratorio de referencia.

<sup>4</sup> Las cepas sensibles a la bencilpenicilina se pueden notificar como susceptibles a todos los betalactámicos con valores críticos (incluidos aquellos que muestren *Nota*) sin la necesidad de realizar más análisis. Se debe analizar la sensibilidad a cada uno de los fármacos de las cepas que sean resistentes a la bencilpenicilina.

### Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y es deseable disponer de información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Cuando sea necesario, debe ofrecerse consejo profesional cuando se sepa que la prevalencia regional de resistencia sea tal que la utilidad del fármaco al menos en algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

<b>Especies sensibles frecuentemente:</b>
<b>Aerobios grampositivos:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibilidad a la meticilina)*
<i>Staphylococcus coagulans</i> negativos (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 cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i> (conocida anteriormente como <i>Enterobacter aerogenes</i> )
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Anaerobios grampositivos:</b>

<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<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.
<b>Especies cuya resistencia adquirida pueda suponer un problema:</b>
<b>Aerobios gramnegativos:</b>
Complejo <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Especies intrínsecamente resistentes:</b>
<b>Aerobios grampositivos:</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Aerobios gramnegativos:</b>
Algunas cepas del complejo <i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (conocida antiguamente como <i>Xanthomonas maltophilia</i> y como <i>Pseudomonas maltophilia</i> )
<b>Otras:</b>
<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 han empleado los valores críticos de las especies no relacionadas del EUCAST.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Imipenem

#### *Absorción*

En voluntarios sanos, la perfusión intravenosa de Imipenem/Cilastatina a lo largo de 20 minutos dio como resultado concentraciones plasmáticas máximas de imipenem que oscilaron de 12 a 20 µg/ml en el caso de la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 58 µg/ml en el de la dosis de 500 mg/500 mg y de 41 a 83 µg/ml en el de la dosis de 1000 mg/1000 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de imipenem después de la administración de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg/1000 mg fueron de 17, 39 y 66 µg/ml, respectivamente. Con estas dosis, las concentraciones plasmáticas de imipenem descienden por debajo de 1 µg/ml o menos en 4-6 horas.

#### *Distribución*

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

#### *Biotransformación*

Cuando el imipenem se administra solo, es metabolizado en los riñones por la deshidropeptidasa-I. Las recuperaciones urinarias individuales variaron entre el 5 y el 40 %, siendo la recuperación media del 15-20 % en varios estudios.

Cilastatina es un inhibidor específico de la enzima deshidropeptidasa-I e inhibe de forma eficaz el metabolismo del imipenem, de manera que la administración simultánea de imipenem y cilastatina permite alcanzar unas concentraciones antibióticas terapéuticas de imipenem tanto en la orina como en el plasma.

#### *Eliminación*

La semivida plasmática del imipenem fue de una hora. El 70 % aproximadamente del antibiótico administrado se recuperó intacto en la orina en el plazo de 10 horas, y no se detectó más excreción urinaria de imipenem. Las concentraciones urinarias de imipenem sobrepasaron los 10 µg/ml hasta 8 horas después de la administración de 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 ha observado acumulación de imipenem en el plasma o en la orina con tratamientos con Imipenem/Cilastatina, administrados con frecuencias de hasta cada seis horas, en pacientes con una actividad renal normal.

#### Cilastatina

##### *Absorción*

Las concentraciones plasmáticas máximas de cilastatina, tras la administración de una perfusión intravenosa de 20 minutos de Imipenem/Cilastatina, oscilaron entre 21 y 26 µg/ml en el caso de la dosis de 250 mg/250 mg, entre 21 y 55 µg/ml en el de la dosis de 500 mg/500 mg y entre 56 y 88 µg/ml en el de la dosis de 1000 mg/1000 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de cilastatina después de la administración de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg/1000 mg fueron de 22, 42 y 72 µg/ml, respectivamente.

##### *Distribución*

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

##### *Biotransformación y eliminación*

La semivida plasmática de la cilastatina es aproximadamente de una hora. Alrededor del 70-80 % de la dosis de cilastatina se recuperó inalterada en la orina en las 10 horas posteriores a la administración de Imipenem/Cilastatina. Posteriormente, ya no se recuperó más cilastatina en la orina. Aproximadamente el 10 % se encontró en forma del metabolito *N*-acetilo, que posee una actividad inhibidora 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 m<sup>2</sup>), moderada (ClCr: 30- < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (ClCr < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal (ClCr > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y las AUC de la cilastatina aumentaron 1,6, 2,0 y 6,2 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes que presentaban una actividad renal normal. Tras la administración de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatina 24 horas después de la hemodiálisis, las AUC del imipenem y la cilastatina fueron 3,7 y 16,4 veces superiores, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal. La recuperación urinaria, el aclaramiento renal y el aclaramiento plasmático del imipenem y la cilastatina disminuyen al disminuir la actividad renal después de la administración intravenosa de Imipenem/Cilastatina. Es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes que padezcan una insuficiencia renal (ver sección 4.2).

##### Insuficiencia hepática

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

#### Población pediátrica

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 función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de Imipenem/Cilastatina, administrada por vía intravenosa durante 20 minutos, concordó 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  $69 \pm 15$  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 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 llevados a cabo en animales mostraron que la toxicidad producida por el imipenem, como entidad única, se limitó al riñón. La administración conjunta de cilastatina e imipenem en una proporción 1:1 previno los efectos nefrotóxicos del imipenem en conejos y monos. Los datos disponibles sugieren que la cilastatina previene la nefrotoxicidad, impidiendo la entrada del imipenem en las células tubulares.

Un estudio teratológico realizado en hembras gestantes de macaco, que recibieron imipenem-cilastatina sódica en dosis de 40/40 mg/kg/día (inyección intravenosa en bolo), produjo toxicidad materna, lo que incluyó 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 el ser humano) a hembras embarazadas de macaco, con una velocidad de perfusión intravenosa que simula el uso clínico en humanos, se produjo una intolerancia materna mínima (vómitos ocasionales), no hubo muertes maternas ni hallazgos indicativos de teratogenicidad, pero sí un aumento de la tasa de pérdidas embrionarias, en comparación con los grupos de control (ver sección 4.6).

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la capacidad carcinogénica de imipenem-cilastatina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Bicarbonato sódico

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento es químicamente incompatible con el lactato y no se debe reconstituir en diluyentes que contengan lactato. No obstante, se puede administrar en un sistema IV a través del que se vaya a perfusionar la solución de lactato.

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

## 6.3 Periodo de validez

3 años.

Tras la reconstitución:

Las soluciones diluidas deben emplearse de inmediato. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la perfusión intravenosa no debe ser superior a dos horas.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No congelar la solución reconstituida.

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

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo III, de 20 ml de capacidad, con tapón de goma de bromobutilo y tapa de aluminio con precinto de seguridad Flip-off® de plástico.

El medicamento se presenta en envases de 1 vial, 10 viales y 25 viales.

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.

### 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 suspensión resultante al envase de la solución para perfusión.

**PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN NO ESTÁ DESTINADA PARA UNA 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 solución para perfusión lista para su uso se debe supervisar visualmente antes de su uso. Solamente deben usarse las soluciones transparentes y sin prácticamente partículas en suspensión.

La variación del color, de transparente a amarillo, no afecta a la capacidad del producto.

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**

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3, Suit 115  
1065 Nicosia, Chipre

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

90.727

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

Octubre 2025

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

17/06/2025

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