

FICHA TECNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 530 mg de imipenem monohidrato y 530 mg de sal sódica de cilastatina que corresponden a 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene: 1,6 mmol (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 higroscópico de blanco a blanco amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- infecciones intra-abdominales complicadas
- neumonía grave, incluidas neumonía hospitalaria y asociada a ventilación
- infecciones intraparto y postparto
- infecciones complicadas del tracto urinario
- infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos

Imipenem/Cilastatina Hospira puede utilizarse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que obedece 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.

Debe prestarse atención a las directrices oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones de dosis de Imipenem/Cilastatina Hospira representan la cantidad de imipenem/cilastatina que se deben administrar.

La dosis diaria de Imipenem/Cilastatina Hospira se debe basar en el tipo de infección y se debe administrar en dosis divididas equitativas según el grado de sensibilidad del (de los) patógeno(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
1.000 mg/1.000 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 6 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 de 4.000 mg/4.000 mg por día.

Insuficiencia renal

Para determinar la dosis reducida en adultos con insuficiencia renal:

1. Se debe seleccionar la dosis total diaria (p. ej. 2.000/2.000, 3.000/3.000 ó 4.000/4.000 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 perfusión, véase Forma de administración.

Aclaramiento de creatinina (mL/min) es:	Si LA DOSIS TOTAL DIARIA es: 2000 mg/día	Si LA DOSIS TOTAL DIARIA es: 3000 mg/día	Si LA DOSIS TOTAL DIARIA es: 4000 mg/día
≥ 90 (normal)	500 cada 6h	1000 Cada 8h	1000 Cada 6h
Dosis reducida (mg) para pacientes con insuficiencia renal:			
$< 90 - \geq 60$	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 creatinina ≤ 15 ml/min

Estos pacientes no deben recibir Imipenem/Cilastatina Hospira a menos que se instaure 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 Hospira 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 Hospira 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 Hospira en pacientes en diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes 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 ≥ 1 año de edad

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

Se recomienda que, 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 < 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 Hospira debe reconstituirse y posteriormente diluirse (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6) antes de la administración. Cada dosis ≤ 500 mg/500 mg se debe administrar mediante perfusión intravenosa a lo largo de 20 a 30 minutos. Cada dosis > 500 mg/500 mg se debe perfundir a lo largo de 40 a 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 enumerados en la sección 6.1
- Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano de tipo carbapenem
- Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea intensa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano 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 tratamiento con Imipenem/Cilastatina Hospira debe hacerse 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 Hospira 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 meticilina) 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 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 casi todos los demás agentes antibacterianos y pueden ser desde leves hasta potencialmente mortales. Es importante valorar este diagnóstico en pacientes que desarrollen 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 tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristalsis.

Meningitis

Imipenem/Cilastatina Hospira no está recomendado para la terapia de meningitis.

Insuficiencia renal

En pacientes con la función de los riñones reducida se produce una acumulación de Imipenem / Cilastatina.

Las reacciones adversas en el sistema nervioso central pueden producirse si no se ajusta la dosis en relación con la función renal, ver sección 4.2 y 4.4 “Sistema nervioso central” de esta sección.

Trastornos del Sistema nervioso central

Se han notificado reacciones adversas en el SNC, como actividad mioclónica, estados confusionales o crisis convulsivas, especialmente 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 Hospira.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min no deben recibir Imipenem/Cilastatina Hospira a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. En pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda Imipenem/Cilastatina Hospira cuando el beneficio supera el riesgo potencial de crisis (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de Imipenem/Cilastatina Hospira en niños menores de 1 año de edad o pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl). Véase también más arriba en Trastornos del Sistema nervioso central.

Imipenem/Cilastatina Hospira 500 mg/500 mg contiene 37,5 mg de sodio (1,6 mmol), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han notificado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir y 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 podría 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 un aumento mínimo de los niveles plasmáticos y la semivida plasmática del imipenem. La recuperación urinaria de 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 aumentó al doble el nivel plasmático y la semivida de la cilastatina, pero no tuvo efectos sobre la recuperación urinaria de cilastatina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo 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 Hospira durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Imipenem y cilastatina se excretan en la leche materna 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 Hospira, 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 de 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 ensayos clínicos que incluyeron a 1.723 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%), somnolencia (0,2%). Del mismo modo, las reacciones adversas locales notificadas con más frecuencia fueron flebitis/tromboflebitis (3,1%), dolor en el lugar de la inyección (0,7%), eritema en el lugar de la inyección (0,4%) e induración de 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 postcomercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran por clase órgano/sistema y frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y 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.

Sistema/órgano	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, mareos, somnolencia
	Raras	encefalopatía, parestesias, temblor focal, perversión del sentido del gusto
	Muy raras	agravamiento de miastenia grave, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuencia no conocida	agitación, discinesia
	Raras	pérdida auditiva
Trastornos cardiacos	Muy raras	vértigo, acúfenos
Trastornos vasculares	My raras	cianosis, taquicardia, palpitaciones
	Frecuentes	tromboflebitis
	Poco frecuentes	hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	rubor
	Muy raras	disnea, hiperventilación, dolor faríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas. Las náuseas y/o los vómitos relacionados con el medicamento parecen producirse con más frecuencia en pacientes granulocitopénicos que en pacientes 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	poliartralgias, dolor de la columna dorsal
Trastornos renales y urinarios	Raras	insuficiencia renal aguda, oliguria/anuria, poliuria, cambios de coloración de la orina (inofensivos y que no deben confundirse

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	con la hematuria). Es difícil valorar el papel de imipenem/cilastatina en los cambios de la función renal, porque habitualmente han estado presentes factores que predisponen a azotemia prerrenal o deterioro de la función renal 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
Exploraciones complementarias	Muy raras	molestias torácicas, astenia/debilidades
	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, elevaciones de la creatinina sérica, elevaciones del nitrógeno ureico en sangre

Población pediátrica (≥3 meses de edad)

En estudios de 178 pacientes pediátricos ≥3 meses de edad, las reacciones adversas notificadas fueron coherentes 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01DH51

Mecanismo de acción

Imipenem/Cilastatina Hospira consta de dos componentes: imipenem y cilastatina sódica en una proporción 1:1 en peso.

Imipenem, también conocido como 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 podría deberse a lo siguiente:

- Disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (debido a disminución de la producción de porinas)
- El imipenem podría ser eliminado activamente desde la célula con una bomba de flujo.
- 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: $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l

Pseudomonas spp.2: $S \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l

Acinetobacter spp.: $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l

Staphylococcus spp.3: Deducida a partir de la sensibilidad a la cefoxitina

Enterococcus spp.: $S \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l

Streptococcus A, B, C, 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: $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Otros estreptococos 4: $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Haemophilus influenzae 4: $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Moraxella catarrhalis 4: $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l

Neisseria gonorrhoeae: Hay pruebas insuficientes de que la *Neisseria gonorrhoeae* sea un buen objetivo para el tratamiento con imipenem.

Anaerobios grampositivos: $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l

Anaerobios gramnegativos: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l

Puntos de corte no relacionados con especies específicas: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 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.

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.

Especies frecuentemente sensibles:
Aerobios grampositivos:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)*
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (sensible a meticilina)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Grupo de <i>Streptococcus viridans</i>
Aerobios gramnegativos:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</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>
Anaerobios grampositivos:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus spp.</i> **

Anaerobios gramnegativos:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Grupo de Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i>
Especies en las que la resistencia adquirida podría ser un problema:
Aerobios gramnegativos:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies con resistencia intrínseca:
Aerobios grampositivos:
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobios gramnegativos:
<i>Algunas cepas de Burkholderia cepacia (antes Pseudomonas cepacia)</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia (antes Xanthomonas maltophilia, antes Pseudomonas maltophilia)</i>
Otros:
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

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

** Se utiliza el punto de corte de EUCAST 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 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 de 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 durante hasta ocho horas después de una dosis de 500 mg/500 mg de imipenem/cilastatina. El resto de la dosis administrada se recuperó en la orina como metabolitos 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 de 21 a 26 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 55 µg/ml con la dosis de 500 mg/500 mg y de 56 a 88 µg/ml con la dosis de 1000 mg/1000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de cilastatina después de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg /1000 mg fueron 22, 42 y 72 µg/ml, respectivamente.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatina, el área bajo la curva (AUC) para el imipenem se multiplicó por 1,1, 1,9 y 2,7 en sujetos con 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 sujetos con función 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 de 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).

Población pediátrica El aclaramiento promedio (Cl) y volumen de distribución (Vd) de imipenem fueron aproximadamente un 45% mayor en pacientes pediátricos (3 meses a 14 años) en comparación con adultos. El AUC para imipenem después de la administración de 15/15 mg/kg de peso corporal de imipenem/cilastatina a pacientes pediátricos fue aproximadamente un 30% mayor que la exposición en adultos que recibieron una dosis de 500 mg/500 mg. A la dosis más alta, la exposición después de la administración de 25/25 mg/kg de imipenem/cilastatina a niños fue un 9% más alta en comparación con la exposición en adultos que recibieron una dosis de 1.000 mg/1.000 mg.

Pacientes de edad avanzada

En voluntarios de edad avanzada sanos (de 65 a 75 años de edad con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de imipenem/cilastatina 500 mg/500 mg administrados por vía intravenosa a lo largo de 20 minutos fue coherente con la esperada en sujetos con 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 69 ± 15 minutos, respectivamente. La administración de múltiples dosis no tiene efecto sobre la farmacocinética de imipenem o 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 revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y de 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

Hidrógeno carbonato sódico.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Este medicamento es químicamente incompatible con lactato y no debe ser reconstituido con soluciones 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 se debe mezclar o añadir físicamente a otros antibióticos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución:

Las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debería exceder las dos horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Después de la primera apertura / dilución (en uso):

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Vial de vidrio Tipo I, de 20 ml con un tapón de goma de bromobutilo y con una cápsula flip-off roja.

Contenido: 5 viales por estuche

- Vial de vidrio Tipo I, de 100 ml con un tapón de goma de bromobutilo y con una cápsula flip-off azul.

Contenido: 1 vial por estuche

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución de la solución intravenosa

El producto se suministra como un polvo seco estéril en viales que contienen el equivalente a 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina.

El medicamento está tamponado con hidrógeno carbonato sódico, para obtener un pH de la solución entre 6,5 – 8,5. No hay una modificación significativa del pH cuando la solución se prepara y se usa como se indica. El medicamento contiene 37,5 mg de sodio (1,6 mmol).

Para un solo uso. Desechar la solución no usada.

La reconstitución del polvo debe realizarse bajo condiciones asépticas usando los diluyentes indicados más abajo. La solución se tiene que inspeccionar visualmente antes de la administración por si hubiera partículas y coloración. La solución reconstituida sólo debe ser utilizada si es transparente y libre de partículas.

La estabilidad de la solución reconstituida se ha establecido con cloruro sódico para inyección 0,9 % y agua estéril para inyección.

Reconstitución de un vial de 100 ml

El polvo estéril debe reconstituirse como se indica abajo. Debe agitarse hasta que se obtenga una solución clara después de 3-4 minutos después de la reconstitución del polvo. La variación del color desde incolora a amarillo, no afecta a la potencia del medicamento.

Dosis (imipenem en mg)	Volumen del diluyente añadido (ml)	Concentración media aproximada de producto (mg/ml de imipenem)
500	100	5

Reconstitución de un vial de 20 ml

El contenido del vial debe ser suspendido y transferido a una solución para perfusión apropiada de 100 ml. Un procedimiento que se sugiere es añadir aproximadamente 10 ml de la solución para perfusión apropiada al vial. Agitar bien y transferir la suspensión resultante al envase de la solución para perfusión.

PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA.

Repetir con 10 ml adicionales de una solución para perfusión para asegurar la completa transferencia del contenido del vial al envase de la solución para perfusión. Se debe agitar la mezcla resultante hasta que se obtenga una solución transparente.

Cualquier medicamento no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hospira UK Limited
Horizon, Honey Lane
Hurley, Maidenhead
SL6 6RJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.509

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

Abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018