

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imipenem/Cilastatina Kern Pharma 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).

#### **Excipiente(s) 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 blanco a amarillo claro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Imipenem/Cilastatina Kern Pharma 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma representan la cantidad de imipenem/cilastatina que se deben administrar.

La dosis diaria de imipenem/cilastatina se debe basar en el tipo y la gravedad de la infección, el (los) patógeno(s) aislado(s), la función renal del paciente y el peso corporal (ver también sección 4.4 y 5.1).

##### Adultos y adolescentes

Para pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $> 70$  ml/min/  $1,73$  m<sup>2</sup>), 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 seis horas.

Una reducción en las dosis es necesaria cuando:

- el aclaramiento de creatinina es  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver tabla 1) ó
- el peso corporal es <70 kg. La dosis proporcionada en los pacientes <70 kg se calcularía usando la siguiente fórmula:

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

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 infusión, véase “Forma de administración”.

Tabla 1: Dosis reducida en adultos con insuficiencia renal y peso corporal  $\geq 70$  kg\*

Dosis total diaria en pacientes con función renal normal (mg/día)	Aclaración de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
	Dosis en mg (horas de intervalo)		
2.000/2.000	500/500 (8)	250/250(6)	250/250 (12)
3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

\* Debe realizarse otra reducción proporcionada de la dosis administrada en pacientes con un peso corporal <70 kg. La dosis proporcionada en los pacientes <70 kg se calcularía dividiendo el peso corporal real del paciente (en kg) por 70 kg multiplicado por la dosis respectivamente recomendada en la Tabla 1.

\*\* Cuando se utiliza la dosis de 500 mg/500 mg en pacientes con aclaramientos de creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, podría haber un aumento del riesgo de convulsiones.

### Pacientes con un aclaramiento de creatinina $\leq 5$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Estos pacientes no deben recibir Imipenem/Cilastatina Kern Pharma a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas.

### Pacientes en hemodiálisis

Al tratar a pacientes con aclaramientos de creatinina  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que estén sometidos a diálisis, se deben utilizar las recomendaciones de dosis para pacientes con aclaramientos de creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver tabla 1).

Tanto imipenem como cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir Imipenem/Cilastatina Kern Pharma 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma en pacientes endiálisis 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 ( $\geq 1$ año de edad)

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

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

#### Población pediátrica ( $< 1$ 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

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

Cada dosis  $\leq 500$  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 listado 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma, 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 Kern Pharma, 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 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 Kern Pharma no está recomendado para la terapia de meningitis.

#### Insuficiencia renal

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

#### Trastornos del Sistema nervioso central

Se han notificado 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, 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 Kern Pharma.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no deben recibir Imipenem/Cilastatina Kern Pharma a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. En pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda Imipenem/Cilastatina Kern Pharma cuando el beneficio supera el riesgo potencial de crisis (ver sección 4.2).

#### Uso pediátrico

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma 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.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 1,6 mmol (37,6 mg) de sodio por cada 500 mg de dosis, 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 Kern Pharma. 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 un 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma con probenecid. La administración simultánea de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma y probenecid aumentó al doble el nivel plasmático y la semivida de la cilastatina, pero no tuvo efectos sobre la recuperación urinaria de cilastatina.

### **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). Sedesconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Sólo se debe utilizar Imipenem/Cilastatina Kern Pharma durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posibleriesgo para el feto.

#### Lactancia

Imipenem y cilastatina se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades. Se produce pocaabsorción de cualquiera de los compuestos después de la administración oral. Por tanto, es pocoprobable que el lactante se vea expuesto a cantidades significativas. Si se considera necesario eluso de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma, se debe sopesar el beneficio de la lactancia materna para el niño con el posibleriesgo para el niño.

#### Fertilidad

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

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

En ensayos clínicos que incluyeron a 1.723 pacientes tratados con imipenem/cilastatinaintravenoso, las reacciones adversas sistémicas comunicadas con más frecuencia, consideradasal menosposiblemente 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 fueronflebitis/tromboflebitis (3,1%), dolor en el lugar de la inyección (0,7%), eritema en el lugar de lainyección (0,4%) e induración de la vena (0,2%). También se comunican con frecuenciaaumentos de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos o durante laexperiencia post-comercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran por clase órgano/sistema y frecuencia: Muyfrecuentes ( $\geq 1/10$ ), 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 estimarsea partir de los datos disponibles).

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

<b>Sistema/órgano</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	Eosonofilia
	Poco frecuentes	Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis
	Raras	Agranulocitosis
	Muy raras	Anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
Trastornos del sistema	Rara	Reacciones anafilácticas

inmunológico		
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, alteración del sentido del gusto
	Muy raras	Agravamiento de miastenia grave, cefalea
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Pérdida auditiva
	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/o vómitos relacionados con el medicamento parecen producirse con más frecuencia en pacientes granulocitopénicos tratados con Imipenem/Cilastatina Kern Pharma
	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., exantematosas)
	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 con la hematuria) Es difícil valorar el papel de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma en los cambios de la función renal, porque habitualmente han estado presentes factores que predisponen a azotemia prerenal o deterioro de la función renal.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Prurito vulvar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fiebre, dolor local y endurecimiento en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección
	Muy raras	Molestias torácicas, astenia/debilidad
Exploraciones complementarias	Frecuentes	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 ( $\geq 3$  meses de edad)

En estudios de 178 pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de edad, las reacciones adversas notificadas fueron coherentes con las notificadas en adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 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 Kern Pharma. 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: J01D H51.

#### Mecanismo de acción

Imipenem/Cilastatina Kern Pharma 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 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 de imipenem para distinguir los patógenos sensibles (S) de los resistentes (R) son los siguientes (v 4,0 2014-01-01):

- *Enterobacteriaceae*<sup>1</sup>: S  $\leq$  2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.<sup>2</sup>: S  $\leq$  4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.<sup>2</sup>: S  $\leq$  2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.<sup>3</sup>: 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 carbapenemes de los estreptococos de los grupos A, B, C y G se deduce a partir de la sensibilidad a la penicilina.
- *Streptococcus pneumoniae*<sup>4</sup>: S  $\leq$  2 mg/l, R >2 mg/l
- Otros estreptococos<sup>4</sup>: S  $\leq$  2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*<sup>4</sup>: S  $\leq$  2 mg/l, R >2 mg/l. No para meningitis (meropenem es el único carbapenem utilizado para meningitis).
- *Moraxella catarrhalis*<sup>4</sup>: S  $\leq$  2 mg/l, R >2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Hay pruebas insuficientes. Si se utiliza un método MIC comercial, siga las instrucciones del fabricante.
- 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

<sup>1</sup> Es común un nivel bajo de resistencia en *Morganella* spp. y *Providencia* spp.

<sup>2</sup> Los puntos de corte se relacionan con tratamiento a dosis altas.

<sup>3</sup> La sensibilidad de los estafilococos a los carbapenemes se deduce a partir de la sensibilidad a la cefoxitina.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Los puntos de corte aplican a 500 mg de imipenem administrados 4 veces al día por vía intravenosa durante unos 30 minutos como dosis más baja. 1000 mg 4 veces al día fue tenido en cuenta para infecciones severas y al establecer el punto de corte I/R.

### 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.

<b>Especies frecuentemente sensibles:</b>
---

<b>Anaerobios grampositivos:</b>
----------------------------------

<p><i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)*  <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo (sensible a meticilina)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Streptococcus pyogenes</i>  Grupo de <i>Streptococcus viridans</i></p>
<p><b>Aerobios gramnegativos:</b>  <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></p>
<p><b>Especies frecuentemente sensibles:</b></p>
<p><b>Anaerobios grampositivos:</b>  <i>Clostridium perfringens</i>**  <i>Peptostreptococcus</i> spp.**</p>
<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 en las que la resistencia adquirida podría 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>  Algunas cepas de <i>Burkholderia cepacia</i> (antes <i>Pseudomonas cepacia</i>)  <i>Legionella</i> spp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (antes <i>Xanthomonas maltophilia</i>, antes <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 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*

#### Concentraciones plasmáticas

En voluntarios sanos, la perfusión intravenosa de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma a lo largo de 20 minutos produjeron 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 y eliminación*

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.

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 Kern Pharma. 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 Kern Pharma, administrados con frecuencias de hasta cada seis horas, en pacientes con función renal normal.

## **Cilastatina**

### *Absorción*

#### Concentraciones plasmáticas

Los niveles plasmáticos máximos de cilastatina, después de una perfusión intravenosa de 20 minutos de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma, 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 Kern Pharma. 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.

## **Insuficiencia renal**

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma, 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 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 sujetos con función renal normal (ClCr >80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma. 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 ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

### **Pacientes pediátricos**

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 sanos de edad avanzada (de 65 a 75 años de edad con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de Imipenem/Cilastatina Kern Pharma 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  $69 \pm 15$  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 no clínicos no revelan riesgo especial para los seres humanos basado en los estudios de toxicidad de 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**

Hidrogenocarbonato de sodio

### **6.2 Incompatibilidades**

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

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

### **6.3 Periodo de validez**

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 debe exceder las 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 del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio de tipo III de 20 ml, cerrado con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio con un componente flip-off de plástico.

El medicamento se suministra 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 es exclusivamente para uso único.

#### **Reconstitución:**

El contenido de cada vial se debe transferir a 100 ml de una solución para perfusión adecuada (ver secciones 6.2 y 6.3): cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). En circunstancias excepcionales donde no se puede utilizar, por razones clínicas, cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), se puede utilizar en su lugar glucosa 5%.

Un procedimiento sugerido es añadir al vial aproximadamente 10 ml de la solución para perfusión adecuada. Agitar bien y transferir la mezcla resultante al recipiente de solución para perfusión.

**ADVERTENCIA: LA MEZCLA NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA**

Repetir con 10 ml adicionales de solución para perfusión para asegurar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante se debe agitar hasta obtener una solución transparente.

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

La solución lista para usar mediante perfusión debe ser inspeccionada visualmente antes de su uso. Sólo soluciones claras, prácticamente libres de partículas deben ser utilizadas.

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**

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa - Barcelona  
España

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

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

Mayo 2015

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

Agosto 2014.

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.es/>