



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

IMIPENEM - CILASTATINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros antibacterianos betalactámicos. Derivados del carbapenem.

**Código ATC:** J01DH51.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Imipenem

Es un antibiótico derivado sintético del carbapenem con actividad bactericida. Al igual que otros betalactámicos actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas (proteínas fijadoras de penicilina) implicadas en el proceso. Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

A diferencia de otros betalactámicos, como penicilinas y cefalosporinas, el imipenem presenta algunas características estructurales propias que le confieren un más amplio espectro de actividad antibacteriana y una elevada resistencia a la acción hidrolítica de las betalactamasas bacterianas.

#### Cilastatina

La cilastatina sódica es un inhibidor reversible y específico de la dehidropeptidasa I, la enzima renal que hidroliza e inactiva al imipenem. Carece de actividad antibacteriana intrínseca y no afecta a la actividad antibacteriana del imipenem.

La combinación imipenem - cilastatina ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas productoras de penicilinasa), *Streptococcus agalactiae* (Estreptococos grupo B), *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Gram (-): *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides spp.* (incluyendo *Bacteroides fragilis*), *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia spp.* (incluyendo *S. marcescens*).

## 3.2. Farmacocinética

### **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 de imipenem a proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Cilastatina**

### **Absorción**

Los niveles plasmáticos máximos de cilastatina, después de una perfusión intravenosa de 20 minutos de imipenem/cilastatina, oscilaron de 21 a 26  $\mu\text{g/mL}$  para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 55  $\mu\text{g/mL}$  con la dosis de 500 mg/500 mg y de 56 a 88  $\mu\text{g/mL}$  con la dosis de 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  $\mu\text{g/mL}$ , 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.

### **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 (CICr) 50 - 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (CICr 30 - <50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (CICr <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (CICr >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 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.

### **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.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

tiene efecto sobre la farmacocinética de imipenem o cilastatina y no se observó acumulación de imipenem/cilastatina.

## **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

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 1000 mg/1000 mg.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

No se han realizado ensayos para determinar el potencial carcinogénico de la combinación imipenem/cilastatina. Los ensayos de mutagenicidad realizados hasta la fecha han resultado negativos.

En los estudios de toxicidad reproductiva no se evidenció teratogénesis, fetotoxicidad ni efectos adversos sobre la fertilidad. Sin embargo, en conejas preñadas expuestas a dosis de imipenem/cilastatina iguales o superiores a las equivalentes usadas en humanos se evidenció toxicidad materna (pérdida de peso, diarrea, abortos y algunas muertes). Un estudio similar en monas con dosis 2 - 3 veces superiores a la usada en humanos, reveló una leve intolerancia materna (vómitos) y algunas pérdidas embrionarias, aunque sin muerte materna ni evidencias de teratogenicidad.

En otros ensayos en ratas y ratones gestantes con dosis 11 veces superiores a la usada en humanos la combinación fue bien tolerada.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la combinación de imipenem y cilastatina.

## **5. POSOLOGIA**

La dosis total diaria de imipenem/cilastatina debe administrarse fraccionada en dosis iguales a intervalos de 6 u 8 horas según el tipo y severidad de la infección, la susceptibilidad del patógeno causante y con base en la edad, peso corporal y función renal del paciente.

Las dosis se expresan en términos de imipenem.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5.1. Dosis

Adultos y niños con peso > 40 kg

1 - 4 g/día, divididos en dosis iguales administradas cada 6 u 8 horas.

Dosis máxima diaria: 50 mg/kg/día o 4 g/día (la que resulte menor).

Si el paciente pesa menos de 70 kg se debe reducir la dosis empleando la siguiente fórmula para el cálculo:

$$\text{Dosis en pacientes con peso} < 70 \text{ kg} = \frac{\text{Peso (kg)} \times \text{dosis usual recomendada}}{70 \text{ (kg)}}$$

Niños mayores de 3 meses y peso < 40 kg

15 - 25 mg/kg/dosis, cada 6 horas.

Dosis máxima diaria: 2 g/día en infecciones causadas por gérmenes susceptibles o hasta 4 g/día en infecciones causadas por gérmenes moderadamente susceptibles.

## 5.2. Dosis máxima

4 g/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

En pacientes con tasa de depuración de creatinina menor de 70 mL/min se deberá ajustar la dosificación como a continuación se indica, partiendo de la dosis total diaria que corresponda (aplicable sólo a pacientes con peso > 70 kg):

Dosis total diaria de imipenem en pacientes con función renal normal (mg/día)	Depuración de creatinina (mL/min)		
	41 - 70	21 - 40	6 - 20
1000	250 c/8h	250 c/12h	250 c/12h
1500	250 c/6h	250 c/8h	250 c/12h
2000	500 c/8h	250 c/6h	250 c/12h
3000	500 c/6h	500 c/8h	500 c/12h
4000	750 c/8h	500 c/6h	500 c/12h



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En los pacientes con peso <70 kg se debe aplicar una reducción adicional, proporcional a la dosis administrada (empleando la fórmula antes señalada).

Cuando solo se dispone del nivel sérico de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 mL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = (0,85) \times (\text{depuración en hombres})$$

## **Insuficiencia hepática**

No se requieren ajustes de dosificación.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina <70 mL/min.

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Reconstituir el liofilizado de 500 mg de imipenem/cilastatina con cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible cantidad suficiente (aprox. 100 mL) para una concentración final de 5 mg/mL y administrar mediante perfusión IV en un período de 20 - 30 minutos antes de transcurridas 4 horas de la reconstitución. Dosis mayores (750 - 1000 mg de imipenem/cilastatina) deberán administrarse en 40 - 60 minutos. En pacientes que desarrollan náusea durante la infusión, se puede reducir la velocidad de perfusión.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ , <1/10)
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ , <1/100)
- Raras ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

## **Infecciones e infestaciones**

Raras: Colitis pseudomembranosa, candidiasis.

Muy raras: Gastroenteritis.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Eosinofilia.

Poco frecuentes: Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis, prolongación del tiempo de protrombina, disminución de la hemoglobina.

Raras: Agranulocitosis.

Muy raras: Anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Reacción anafiláctica.

## **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes: Alteraciones psíquicas, incluidas alucinaciones y confusión.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: Mareos, somnolencia, mioclonía, convulsiones.

Raras: Encefalopatía, parestesias, temblor focal, alteración del sentido del gusto.

Muy raras: Cefalea, agravamiento de miastenia gravis.

Frecuencia no conocida: Agitación, discinesia.

## **Trastornos del oído y del laberinto**

Raras: Hipoacusia.

Muy raras: Vértigo, acúfenos.

## **Trastornos cardiacos**

Muy raras: Palpitaciones, taquicardia, cianosis.

## **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Tromboflebitis.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Muy raras: Rubor.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy raras: Disnea, hiperventilación, dolor faríngeo, dolor torácico.

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea.

Poco frecuentes: Dolor abdominal.

Raras: Tinción de la lengua y los dientes, colitis pseudomembranosa.

Muy raras: Glositis, hipertrofia de las papilas linguales, aumento de la salivación, colitis hemorrágica, dolor abdominal.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos hepatobiliares**

Raras: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Muy raras: Hepatitis fulminante.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción.

Poco frecuentes: Prurito, urticaria.

Raras: Angioedema, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Muy raras: Hiperhidrosis, cambios en la textura de la piel, candidiasis.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy raras: Dolor de la columna dorsal, poliartralgias.

## **Trastornos renales y urinarios**

Raras: Insuficiencia renal, oliguria/anuria, poliuria, cambios de coloración de la orina.

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Muy raras: Prurito vulvar.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Fiebre, dolor local e induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección.

Muy raras: Astenia/debilidad.

## **Exploraciones complementarias**

Frecuentes: Aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina.

Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina sérica, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El probenecid inhibe competitivamente la secreción tubular renal del imipenem, dando lugar a un aumento de sus concentraciones plasmáticas y al enlentecimiento de su excreción renal.

Con antibióticos carbapenémicos se han descrito reducciones de los niveles séricos de ácido valpróico que pueden llegar a comprometer su eficacia terapéutica e incrementar el riesgo de convulsiones. Se debe considerar dicha posibilidad con el imipenem.

Se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes tratados simultáneamente con ganciclovir e imipenem. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

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

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Al igual que otros betalactámicos, el imipenem puede generar falsos positivos en el test de Coombs y en las determinaciones de glucosa en orina con el método basado en la reducción de las sales de cobre (solución de Benedict o de Fehling y tabletas Clinitest). La interferencia no ocurre con los métodos analíticos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa (Clinistix).

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Con el uso de betalactámicos en general se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Debido a ello, y ante la posibilidad de una reacción cruzada, antes de iniciar tratamiento con imipenem se debe investigar cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la penicilina y sus derivados o a otros antibióticos betalactámicos, y en caso positivo, evitar su empleo.

El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que se han reportado casos graves y potencialmente fatales de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de betalactámicos, se debe considerar dicha posibilidad ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento con imipenem o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se debe suspender el tratamiento (si se está recibiendo) y establecer las medidas clínicas apropiadas.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En tratamientos con imipenem se han reportado convulsiones, en especial en pacientes con desórdenes del sistema nervioso central (lesión cerebral o historia de convulsiones), meningitis bacteriana, compromiso renal o dosis que exceden los límites recomendados. Por ello, se recomienda precaución extrema y vigilancia constante en caso de ser necesario su empleo en pacientes epilépticos o con factores que predisponen a convulsiones.

Durante tratamientos prolongados, y en especial con dosis elevadas, se debe vigilar periódicamente el funcionamiento renal, hepático y hematológico de los pacientes. Usar con precaución en pacientes con disfunción renal, historia de alergia a medicamentos, antecedentes de colitis y en pacientes de edad avanzada.

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

No se recomienda el uso simultáneo de imipenem/cilastatina y ácido valproico/valproato sódico.

Imipenem - Cilastatina no se recomienda para la terapia de meningitis.

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.

## 8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con el imipenem, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

## 8.3. Lactancia

Aunque existe evidencia de excreción de imipenem en la leche materna, su biodisponibilidad por vía oral es insignificante. No obstante, su uso durante la lactancia dependerá de la consideración del balance beneficio/riesgo.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.4. Fertilidad

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

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos disponibles.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, a los derivados del carbapenem o a otros antibióticos betalactámicos.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación con imipenem - cilastatina. Si llegase a ocurrir una sobredosis cabe esperar náuseas, vómitos, mareo, confusión, hipotensión y, con dosis muy elevadas, debe considerarse la posibilidad de convulsiones.

### 10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte. Se desconoce si la hemodiálisis resulta eficaz en casos de sobredosis.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022