**FORTICEF®**

**IMIPENEM 500 mg + CILASTATINA 500 mg**

Venta Bajo Receta Polvo Estéril Industria Paraguaya V.A.: IV

FORMULA:

Cada vial contiene:

Imipenem (Equiv. a 573 mg de Imipenem monohidrato) ………………............................................................................…….500 mg.

Cilastatina (Equiv. a 586 mg de Cilastatina Sódica)…………………..............................................................…….500 mg.

Excipientes.....................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antibacteriano para uso sistémico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, Carbapenemes, Código ATC: J01D H51

Mecanismo de acción:

El medicamento 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 catleya. 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 para distinguir los patógenos sensibles (S) de los resistentes (R) son los siguientes:

Enterobacteriaceae 1: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

Pseudomonas spp.2: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l

Acinetobacter spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

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

Enterococcus spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l

Streptococcus A, B, C, G: La sensibilidad a los Betalactámicos de los estreptococos betahemolíticos de grupos A, B, C y G se deduce a partir de la sensibilidad a la Penicilina.

Streptococcus pneumoniae 4: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

Otros estreptococos 4: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

Haemophilus influenzae 4: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

Moraxalla catarrhalis 4: S ≤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 ≤2 mg/l, R >8 mg/l

Anaerobios gramnegativos: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

Puntos de corte no relacionados con especies específicas: S ≤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:

Anaerobios grampositivos: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)\*, Staphylococcus coagulasa negativo (sensible a meticilina), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Grupo de Streptococcus viridans.

Aerobios gramnegativos: Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Serratia marcescens

Anaerobios grampositivos:Clostridium perfringens\*\*, Peptostreptococcus spp.\*\*.

Anaerobios gramnegativos: Bacteroides fragilis, Grupo de Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp., Porphyromonas asaccharolytica, Prevotella spp., Veillonella spp.

Especies en las que la resistencia adquirida podría ser un problema:

Aerobios gramnegativos: Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa

Especies con resistencia intrínseca:

Aerobios grampositivos: Enterococcus faecium

Aerobios gramnegativos: Algunas cepas de Burkholderia cepacia (antes Pseudomonas cepacia) Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (antes Xanthomonas maltophilia, antes Pseudomonas maltophilia)

Otros: Chlamydia spp. , Chlamydophila spp. , Mycoplasma spp. , Ureoplasma urealyticum

\* Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a Imipenem/Cilastatina.

\* Se utiliza el punto de corte de EUCAST no relacionado con especies específicas.

Propiedades farmacocinéticas:

Imipenem:

Concentraciones plasmáticas: 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/mLpara 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 deI 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 deI 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. 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 confunción renal normal.

Cilastatina:

Concentraciones plasmáticas: 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.

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.

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.

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 deI 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.

Ancianos: En voluntarios ancianos 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 ± 7,0 minutos y 69 ± 15 minutos, respectivamente. La administración de múltiples dosis no tiene efecto sobre la farmacocinética deImipenem o Cilastatina y no se observó acumulación de Imipenem/Cilastatina.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de un año o más:

Infecciones intraabdominales complicadas.

Neumonía grave, incluidas neumonía hospitalaria y asociada a la ventilación.

Infecciones intraparto y postparto.

Infecciones complicadas del tracto urinario.

Infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos.

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.

POSOLOGIA:

Las recomendaciones de dosis 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.

Adultos y adolescentes: Para pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 70 mL/min/ 1,73 m2), los regímenes posológicos recomendados son: 500 mg/500 mg cada 6 horas o 1.000 mg/1.000 mg cada 8 horas o 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 ≤ 70 mL/min/1,73 m2(ver tabla 1) o

− el peso corporal es < 70 kg. La dosis proporcionada en los pacientes < 70 kg se calcularía usando la siguiente fórmula:

Peso corporal real (kg) x dosis estándar 70 (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 o 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 ≥70 kg



\*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 respectiva 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 m2, podría haber un aumento del riesgo de convulsiones.

Pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤5 mL/min/1,73 m2

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

Pacientes en hemodiálisis: Al tratar a pacientes con aclaramientos de creatinina ≤5 mL/min/1,73 m2 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 m2 (ver tabla 1).

Tanto Imipenem como Cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir Imipenem/Cilastatina 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 (S.N.C.); en pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda Imipenem/Cilastatina cuando el beneficio supera el riesgo posible de crisis convulsivas (Ver Precauciones y Advertencias).

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

Insuficiencia hepática: No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Mecanismo de Acción y Farmacocinética).

Población anciana: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos con función renal normal (Ver Mecanismo de Acción y Farmacocinética).

Población pediátrica ≥1 año de edad

En pacientes pediátricos ≥1 año de edad, la dosis recomendada es de 15/15 o 25/25mg/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 Precauciones y Advertencias )

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 IV a través del cual se está perfundiendo una solución de lactato.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la forma de administración.

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.

FORMA DE ADMINISTRACION

Imipenem/Cilastatina debe reconstituirse y posteriormente diluirse (ver Condición de conservación) 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.

El contenido de cada vial se debe transferir a 100 mL de una solución para perfusión adecuada (ver sección de Incompatibilidades después de la reconstitución): cloruro sódico 0,9%. En circunstancias excepcionales donde no se puede utilizar, por razones clínicas, cloruro sódico 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 PERFUSION 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.

Las variaciones de color, desde incolora a amarilla, no afectan a la eficacia del medicamento.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos de uno de los excipientes. 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).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La selección de Imipenem/Cilastatina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la idoneidad de 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 grave y ocasionalmente mortal 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 un tratamiento con este medicamento debe hacerse una encuenta cuidadosa acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a Carbapenemes, Penicilinas, Cefalosporinas, otros Betaláctamicos y otros alérgenos. Si se produce una reacción alérgica, 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 este medicamento debido al riesgo de toxicidad hepática ( tal como el 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. No es necesario el ajuste de la dosis.

Trastornos hematológicos: Durante el tratamiento con este medicamento podría desarrollarse una prueba de Coombs directa o indirectamente 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 asociados, por ejemplo 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.

Interacción con Ácido Valproico: No se recomienda el uso simultáneo.

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 S.N.C. pueden ocurrir si la dosis no se ajusta a la función renal.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: Se han notificado reacciones adversas en el S.N.C. como actividad mioclónica, estados confucionales 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 S.N.C. (lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o compromisos de la función renal, en los que se podría producir la acumulación de los fármacos administrados. Por tanto se insta al cumplimiento estricto de las pautas de dosis recomendadas especialmente en estos pacientes. Se debe continuar el tratamiento con anticonvulsivantes en pacientes con antecedentes convulsivos. Se debe prestar especial atención a los síntomas neurológicos o a 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 recibía y ya. Si los síntomas del S.N.C. continúan, deben reducirse o suspenderse la dosis.

Los pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 5mL/min/1,73 m2 no deben recibir Imipenem/Cilastatina a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. En pacientes en hemodiálisis, solo se recomienda cuando el beneficio supera el riesgo potencial de crisis.

Uso Pediátrico: Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de este medicamento en niños menores de un año de edad o pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl).

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

En ensayos clínicos que incluyeron pacientes con tratamiento de Imipenem/Cilastatina intravenoso, las reacciones adversas sistémicas comunicadas con más frecuencia, consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, fueron náuseas, diarrea, vómitos, erupción cutánea, fiebre, hipotensión, convulsiones, mareos, prurito, urticaria somnolencia. Las reacciones adversas locales notificadas con más frecuencia fueron: Flebitis/tromboflebitis, dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección e induración de la vena. También se comunica 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 poscomercialización.

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

Pediátricos (≥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.



INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han notificado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron Ganciclovir e 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 deI Imipenem y ácido valproico/valproato sódico y deben valorarse tratamientos antibacterianos o anticonvulsivantes alternativos (Ver Precauciones y Advertencias).

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 deI 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.

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 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, 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.

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 y vértigo) asociados a

este producto que podrían afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas (ver Reacciones adversas).

SOBREDOSIFICACION:

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. Imipenem-Cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, se desconoce la utilidad de este procedimiento en caso de sobredosis.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Meropenem durante el embarazo. Se desconoce si el Meropenem se excreta en la leche humana. Se debe decidir si se interrumpe la lactancia o se abstiene la el tratamiento con Meropenem, teniendo en cuenta el beneficio de la terapia para la mujer.

CONSERVACION:

No conservar a temperatura superior a 25 ºC. No congelar la solución reconstituida. 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.

PRESENTACION:

Caja conteniendo 1 frasco vial x 20 mL.

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Elaborado por Laboratorio IBC

Instituto Biológico Contemporáneo.

Gral. Martin Rodríguez 4085/93 esq. Aconquija

Ituzaingó Provincia de Buenos Aires-Argentina

Para QUIMFA S.A.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS