

ANV

150 mm

CILASPEM®
IMIPENEM - CILASTATINA
FORMA FARMACEUTICA: POLVO PARA INYECTABLE

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene:

Imipenem.....500 mg
(Como Imipenem monohidrato)
Cilastatina.....500 mg
(Como Cilastatina sódica)

DILUYENTE

Agua estéril para inyección 10 mL

Cada ampolla contiene:

Agua estéril para inyección.....10 mL

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antibacteriano

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Imipenem: Bactericida que se une a la Proteína Ligante de Penicilinas (PBP) 1A, 1B, 2, 4, 5 y 6 de *E. coli* y el PBP 1A, 1B, 2, 4, y 5 de *Pseudomonas aeruginosa*; esto produce una inhibición de la síntesis de la pared celular; Imipenem aparentemente tiene una gran afinidad por la PBP 1A, 1B y 2 y una menor afinidad por la PBP 3; La habilidad del Imipenem para unirse a la PBP 2 bacteriana causa un desarrollo de esferas pequeñas o elipsoides sin la formación de filamentos comúnmente vistos con Penicilinas y Cefalosporinas, resultando finalmente en una lisis y muerte celular; el efecto letal puede también ser relacionado con la unión a la PBP 1A y 1B; el Imipenem es altamente resistente a la degradación por las beta-lactamasas bacterianas y puede demostrarse un efecto "post-antibiótico" en algunas bacterias.

Cilastatina: Es un inhibidor competitivo reversible, altamente específico de una dipeptidasa renal: la Dehidropeptidasa I (DHP I); la Cilastatina bloquea la secreción tubular de Imipenem por exclusión competitiva sobre este sitio de transporte, previniendo el metabolismo renal del Imipenem y produciendo un significativo aumento de la recuperación urinaria del mismo; la Cilastatina también previene la necrosis tubular renal que ocurre cuando el Imipenem se usa solo. La Cilastatina no inhibe las beta-lactamasas bacterianas y no tiene actividad bacteriana intrínseca.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CILASPEM® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de 1 año o más:

- *Infecciones intraabdominales complicadas
 - *Neumonía grave, incluidas neumonía hospitalaria y asociada a ventilación
 - *Infecciones intraparto y post-parto
 - *Infecciones complicadas del tracto urinario
 - *Infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos
- Imipenem/Cilastatina 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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se han notificado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir y imipenem/cilastatina. No deben utilizarse simultáneamente estos medicamentos a menos que el beneficio potencial supere a los riesgos.

Se han notificado descensos de los niveles de ácido valproico que podrían caer por debajo del rango terapéutico cuando se administró ácido valproico simultáneamente con agentes de tipo carbapenem. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden conducir a control insuficiente de las crisis; por tanto, no se recomienda el uso simultáneo de imipenem y ácido valproico/valproato sódico y deben valorarse tratamientos antibacterianos o anticonvulsivantes alternativos.

Anticoagulantes orales

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

Se han notificado numerosos informes que describen el aumento del efecto anticoagulante de los medicamentos anticoagulantes orales, incluida warfarina, en pacientes que recibían simultáneamente agentes antibacterianos. El riesgo podría variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al aumento del INR (cociente internacional normalizado). Se recomienda vigilar con frecuencia el INR durante y poco después de la administración simultánea de antibióticos con un agente anticoagulante oral.

La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid produjo un aumento mínimo de los niveles plasmáticos y la semivida plasmática del imipenem. La recuperación urinaria de imipenem activo (no metabolizado) disminuyó hasta aproximadamente el 60% de la dosis cuando se administró imipenem/cilastatina con probenecid. La administración simultánea de imipenem/cilastatina y probenecid aumentó al doble el nivel plasmático y la semivida de la cilastatina, pero no tuvo efectos sobre la recuperación urinaria de cilastatina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Sólo se debe utilizar Imipenem/Cilastatina durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Este medicamento se secreta 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 este medicamento, 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.

CONTRAINDICACIONES

- *Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier componente de la formulación.
- *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 beta-lactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La selección de este medicamento 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 beta-lactámicos. Es más probable que se produzcan estas reacciones en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar tratamiento debe hacerse una encuesta cuidadosa acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a carbapenemes, penicilinas, cefalosporinas, otros beta-lactámicos 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 aumento de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante) y en pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos. No es necesario el ajuste de la dosis.

Trastornos hematológicos

Durante el tratamiento 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 de patógenos específicos asociados, p. ej., a infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos. El uso de este medicamento no es de elección para el tratamiento de estos tipos de infecciones, a menos que el patógeno está ya documentado y se sepa que es sensible o existe una sospecha muy elevada de que los patógenos más probables serían sensibles a este tratamiento. Podría estar indicado el uso simultáneo de un agente anti-SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) adecuado, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se demuestre que existen infecciones producidas por este patógeno. Podría estar indicado el uso simultáneo de un aminoglucósido, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se haya demostrado que existen infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Interacción con ácido valproico

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

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 desarrollan diarrea durante o después del uso de imipenem/cilastatina. 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

Este medicamento no está recomendado para la terapia de meningitis.

Insuficiencia renal

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

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. Se debe continuar el tratamiento con anticonvulsivantes en pacientes con antecedentes convulsivos. Se debe prestar especial atención a los síntomas neurológicos o las convulsiones en niños, con factores de riesgo de padecer crisis convulsivas o en tratamiento simultáneo con medicamentos que reducen el umbral de las mismas.

Se debe evaluar neurológicamente a los pacientes si se producen temblores focales, mioclonías o crisis y se les debe instaurar un tratamiento con anticonvulsivantes, si no lo recibían ya. Si los síntomas del SNC continúan, debe reducirse o suspenderse la dosis de Imipenem/Cilastatina.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 mL/min no deben recibir este medicamento a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. En pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda cuando el beneficio supera el riesgo potencial de crisis.

Población pediátrica

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso en niños menores de 1 año de edad o pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl).

Medicamentos de uso delicado, deben administrarse por prescripción y control médico.

La elección adecuada de los antibacterianos deberá efectuarse en base a información epidemiológica y/o estudios de sensibilidad y resistencia.

210 mm

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento es químicamente incompatible con lactato y no debe ser reconstituido con soluciones que contengan lactato. Sin embargo, se puede administrar en un sistema IV a través del cual se está perfundiendo una solución de lactato. Este medicamento no se debe mezclar o añadir físicamente a otros antibióticos.

REACCIONES ADVERSAS

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

Infecciones e infestaciones

Raras: colitis pseudomembranosa, candidiasis

Muy raras: gastroenteritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: eosinofilia

Poco frecuentes: pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis

Raras: agranulocitosis

Muy raras: anemia hemolítica, depresión de la médula ósea

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones anafilácticas

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: alteraciones psíquicas, incluidas alucinaciones y estados confusionales

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: convulsiones, actividad mioclónica, mareos, somnolencia

Raras: encefalopatía, parestesias, temblor focal, perversión del sentido del gusto

Muy raras: agravamiento de miastenia grave, cefalea

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: pérdida auditiva

Muy raras: vértigo, acúfenos

Trastornos cardíacos

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

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

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

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: molestias torácicas, astenia/debilidades

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de las transaminasas séricas, aumento de la fosfatasa alcalina sérica

Poco frecuentes: prueba de Coombs directa positiva, tiempo de protrombina prolongado, disminución de la hemoglobina, aumento de la bilirrubina sérica, elevaciones de la creatinina sérica, elevaciones del nitrógeno ureico en sangre.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Las recomendaciones de dosis representan la cantidad que se deben administrar. La dosis diaria se debe basar en el tipo de infección, se debe administrar en dosis divididas equitativas según el grado de sensibilidad de los patógenos y la función renal del paciente.

Adultos y adolescentes

Para pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina = 90 mL/min), los regímenes posológicos recomendados son:

- 500 mg/500 mg cada 6 horas o 1000 mg/1000 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 1000 mg/1000 mg cada 6 horas.

Una reducción en las dosis es necesaria cuando el aclaramiento de creatinina es < 90 mL/min (ver Tabla 1)

La dosis total diaria máxima no debe exceder de 4000 mg/4000 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. 2000/2000, 3000/3000 ó 4000/4000 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.

Aclaramiento de creatinina (mL/min) es:	Si la dosis Total diaria es: 2000 mg/día	Si la dosis Total diaria es: 3000 mg/día	Si la dosis Total diaria es: 4000 mg/día
≥ 90 (normal)	500 cada 6 h	1000 cada 8 h	1000 cada 6 h
Dosis reducida (mg) para pacientes con insuficiencia renal:			
< 90 - ≥ 60	400 cada 6 h	500 cada 6 h	750 cada 6 h
< 60 - ≥ 30	300 cada 6 h	500 cada 8 h	500 cada 8 h
< 30 - ≥ 15	200 cada 6 h	500 cada 12 h	500 cada 12 h

Pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤15 mL/min

Estos pacientes no deben recibir este medicamento a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas.

Pacientes en hemodiálisis

Al tratar a pacientes con aclaramientos de creatinina <15 mL/min que estén sometidos a diálisis, se deben utilizar las recomendaciones de dosis para pacientes con aclaramientos de creatinina de 15 a 29 mL/min (ver Tabla 1).

Tanto imipenem como cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir este medicamento 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 cuando el beneficio supera el riesgo posible de crisis convulsivas.

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

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de la dosis.

Pacientes geriátricos

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes geriátricos con función renal normal.

Pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad

La dosis recomendada es de 15/15 ó 25/25 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas. Se recomienda que, en caso de sospecha o infecciones demostradas causadas por microorganismos menos sensibles (como Pseudomonas aeruginosa) e infecciones muy graves (p. ej. en pacientes neutropénicos con fiebre), se administren 25/25 mg/kg cada 6 horas.

Pacientes pediátricos < 1 año de edad

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosificación a niños menores de 1 año de edad.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar a pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl).

Forma de administración

Este medicamento debe reconstituirse y posteriormente diluirse 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.

PREPARACIÓN DE LA FORMA DE DOSIFICACIÓN

Reconstitución de la solución intravenosa

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

Para un solo uso. Desechar la solución no usada.

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

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

Recurrir al médico si los síntomas persisten o empeoran.

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C.

Una vez reconstituido, la estabilidad química y física es por un máximo de 24 horas a temperatura ambiente y durante 48 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Caja x 1 pack (Vial + Diluyente + Jeringa + Alcohol PAD).

Caja x 25 viales.

**MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
VENTA BAJO RECETA MÉDICA**

Fabricado por:
Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd.
Erlangshan Road N°6, China
Importado y Distribuido por:
Terapéutica Boliviana S.A. "TERBOL S.A."
Barrio Hamacas Calle 2 Este N°3205
Santa Cruz - Bolivia
R.F.: Dra. Lorena A. Alvarez R.
M.P. A-6306838
BIN0218-4

