

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

TIENAM^{®†}

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Imipenem y cilastatina sódica.

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución intravenosa/inyección intramuscular.

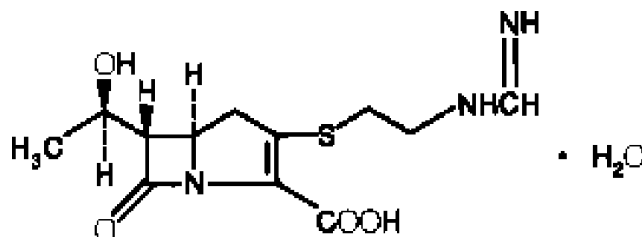
QUÍMICA

Imipenem

Las tienamicinas se distinguen por novedosas características estructurales, la más importante de las cuales es la substitución del átomo de azufre del anillo central de la mayor parte de los antibióticos beta-lactámicos por un grupo metileno (-CH₂-). Esta substitución aumenta la reactividad del imipenem con las proteínas de la pared celular de las bacterias y, por lo tanto, le confiere un efecto bactericida más potente. Otra diferencia con las penicilinas y las cefalosporinas es que la cadena lateral hidroxietilica del imipenem está unida al anillo beta-lactámico en posición *trans*, y esta singular configuración lo hace excepcionalmente estable ante las beta-lactamasas bacterianas.

El nombre químico del imipenem es monohidrato del ácido [5*R*-[5 α ,6 α (*R*^{*})]]-6-(1-hidroxietil)-3-[[2-[(iminometil)amino]etil]tio]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hepta-2-en-2-carboxílico. Su fórmula empírica es C₁₂H₁₇N₃O₄S•H₂O, y tiene un peso molecular de 317.37. Es un compuesto cristalino de color canela claro a blanco, no higroscópico, sensible a la luz ultravioleta, escasamente soluble en agua y ligeramente soluble en metanol.

El imipenem, que también recibe el nombre de monohidrato de N-formimidoil-tienamicina, es un derivado semisintético de la tienamicina, el compuesto original producido por la bacteria filamentosa *Streptomyces cattleya*. La fórmula estructural del imipenem es:

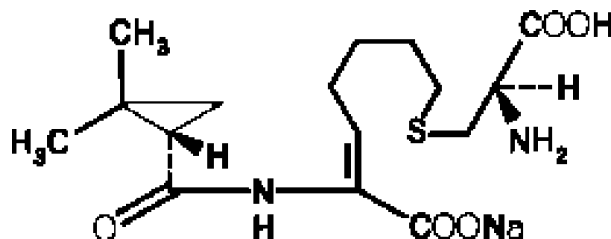


Cilastatina Sódica

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

[†] Marca registrada de MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, New Jersey, Estados Unidos.

El nombre químico de la cilastatina sódica es sal monosódica del ácido [R-[R*,S*-(Z)]]-7-[(2-amino-2-carboxietil)tio]-2-[[[(2,2-dimetil-ciclopropil)carbonil]amino]-2-heptenoico. Su fórmula empírica es C₁₆H₂₅N₂NaO₅S, y tiene un peso molecular de 380.44. Es un compuesto amorfo de color blanquecino a blanco amarillento, higroscópico, muy soluble en agua y en metanol. La fórmula estructural de la cilastatina sódica es:



IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento

La actividad de TIENAM contra un espectro excepcionalmente amplio de bacterias patógenas lo hace particularmente útil en el tratamiento de infecciones polimicrobianas y de infecciones mixtas por aerobios y anaerobios, y como tratamiento inicial antes de identificar los gérmenes causantes. TIENAM está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones por gérmenes sensibles a su acción:

- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores
- Infecciones ginecológicas
- Septicemia*
- Infecciones del aparato genitourinario
- Infecciones de huesos y articulaciones
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos
- Endocarditis

*No indicada para tratamiento con la formulación intramuscular.

TIENAM está indicado en el tratamiento de infecciones mixtas por cepas sensibles de bacterias aerobias y anaerobias. La mayor parte de esas infecciones mixtas son debidas a contaminación con flora fecal o proveniente de la vagina, la piel o la boca. El anaerobio patógeno que se encuentra con más frecuencia en esas infecciones es *Bacteroides fragilis*, que suele ser resistente a los aminoglucósidos, las cefalosporinas y las penicilinas, pero que generalmente es sensible a TIENAM.

TIENAM ha demostrado eficacia contra muchas infecciones causadas por bacterias aerobias y anaerobias, grampositivas y gramnegativas, resistentes a las cefalosporinas como cefazolina, cefoperazona, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, moxalactam, cefamandol, ceftacidima y ceftriaxona. También respondieron al tratamiento con TIENAM muchas infecciones causadas por gérmenes resistentes a aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina) y/o a penicilinas (ampicilina, carbenicilina, penicilina G, ticarcilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina).

TIENAM no está indicado en el tratamiento de la meningitis.

Profilaxis

TIENAM también está indicado para prevenir ciertas infecciones post-operatorias cuando hay o puede haber contaminación durante el procedimiento quirúrgico o cuando una infección post-operatoria podría ser especialmente grave.

TIENAM (imipenem y cilastatina sódica, MSD) es un antibiótico beta-lactámico de amplio espectro para administración intravenosa. TIENAM está constituido por dos componentes: (1) Imipenem, el primero de una nueva clase de antibióticos beta-lactámicos, las tienamicinas; y (2) cilastatina sódica, un inhibidor enzimático específico que bloquea el metabolismo del imipenem en el riñón y aumenta así considerablemente la concentración de imipenem intacto en el aparato urinario. La relación ponderal de imipenem y cilastatina sódica en TIENAM es de 1:1.

Las tienamicinas, clase de antibióticos a la que pertenece el imipenem, se caracterizan por un espectro de potente actividad bactericida más amplio que el de cualquier otro antibiótico estudiado.

Microbiología

TIENAM es un potente inhibidor de la síntesis de la pared celular de las bacterias, y es bactericida contra una amplia variedad de gérmenes patógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios.

Como las nuevas cefalosporinas y penicilinas, TIENAM tiene un amplio espectro de actividad contra especies gramnegativas, pero tiene la característica exclusiva de que conserva la elevada potencia contra especies grampositivas que antes sólo tenían los antibióticos beta-lactámicos de espectro reducido. El espectro de actividad de TIENAM incluye *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacteroides fragilis*, un grupo heterogéneo de gérmenes patógenos que causan problemas y comúnmente son resistentes a otros antibióticos.

TIENAM es resistente a la degradación por las beta-lactamasas bacterianas, por lo que es activo contra un gran porcentaje de microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp. y *Enterobacter* sp., que tienen resistencia natural contra la mayor parte de los antibióticos beta-lactámicos.

El espectro antibacteriano de TIENAM es más amplio que el de cualquier otro antibiótico estudiado, e incluye prácticamente todos los gérmenes patógenos de importancia clínica. TIENAM suele ser activo *in vitro* contra los siguientes microorganismos:

Aerobios gramnegativos

Achromobacter spp.
Acinetobacter spp. (antes *Mima-Herellea*)
Aeromonas hydrophila
Alcaligenes spp.
Bordetella bronchicantis
Bordetella bronchiseptica
Bordetella pertussis
Brucella melitensis
Burkholderia pseudomallei (antes *Pseudomonas pseudomallei*)
Burkholderia stutzeri (antes *Pseudomonas stutzeri*)
Campylobacter spp.
Capnocytophaga spp.
Citrobacter spp.
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri (antes *Citrobacter diversus*)
Eikenella corrodens
Enterobacter spp.
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae (incluyendo las cepas productoras de beta-lactamasa)
Haemophilus parainfluenzae
Hafnia alvei
Klebsiella spp.
Klebsiella oxytoca
Klebsiella ozaenae

Klebsiella pneumoniae
Moraxella spp.
Morganella morganii (antes *Proteus morganii*)
Neisseria gonorrhoeae (incluyendo las cepas productoras de penicilinasa)
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Pasteurella multocida
Plesiomonas shigelloides
Proteus spp.
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Providencia alcalifaciens
Providencia rettgeri (antes *Proteus rettgeri*)
Providencia stuartii
Pseudomonas spp.**
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas fluorescens
Pseudomonas putida
Salmonella spp.
Salmonella typhi
Serratia spp.
Serratia proteamaculans (antes *Serratia liquefaciens*)
Serratia marcescens
Shigella spp.
Yersinia sp. (antes *Pasteurella*)
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis

***Stenotrophomonas maltophilia* (antes *Xanthomonas maltophilia*, antes *Pseudomonas maltophilia*) y algunas cepas de *Burkholderia cepacia* (antes *Pseudomonas cepacia*) generalmente no son sensibles a TIENAM.

Aerobios grampositivos

Bacillus spp.
Enterococcus faecalis
Erysipelothrix rhusiopathiae
Listeria monocytogenes
Nocardia spp.
Pediococcus spp.
Staphylococcus aureus (incluyendo las cepas productoras de penicilinasa)
Staphylococcus epidermidis (incluyendo las cepas productoras de penicilinasa)

Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus Grupo C
Streptococcus Grupo G
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
 Estreptococos del grupo *viridans* (incluyendo las cepas alfa- y gamma-hemolíticas)
 El *Enterococcus faecium* y estafilococos resistentes a la meticilina no son sensibles a TIENAM

Anaerobios gramnegativos

Bacteroides spp.
Bacteroides distasonis
Bacteroides fragilis
Bacteroides ovatus
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides uniformis
Bacteroides vulgatus
Bilophila wadsworthia
Fusobacterium spp.
Fusobacterium necrophorum

Fusobacterium nucleatum
Porphyromonas asaccharolytica (antes *Bacteroides asaccharolyticus*)
Prevotella bivia (antes *Bacteroides bivius*)
Prevotella disiens (antes *Bacteroides disiens*)
Prevotella intermedia (antes *Bacteroides intermedius*)
Prevotella melaninogenica (antes *Bacteroides melaninogenicus*)
Veillonella spp.

Anaerobios grampositivos

Actinomyces spp.
Bifidobacterium spp.
Clostridium spp.
Clostridium perfringens
Eubacterium spp.
Lactobacillus spp.

Mobiluncus spp.
Streptococcus microaerofilicos
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.(incluyendo *P. acnes*)

Otros

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium smegmatis

Las pruebas *in vitro* muestran que el imipenem actúa sinérgicamente con los antibióticos aminoglucosídicos contra algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Pruebas de Sensibilidad

Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI]) (anteriormente NCCLS) - Métodos para pruebas de sensibilidad

Pruebas de Sensibilidad

Cuando estén disponibles, deberán proporcionarse al médico los resultados *in vitro* de las pruebas de sensibilidad como informes periódicos, los cuales describen el perfil de sensibilidad de patógenos nosocomiales y adquiridos en la comunidad. Estos reportes deberán ayudar al médico en la selección del antimicrobiano más eficaz.

Técnicas de dilución:

Para determinar la concentración inhibitoria mínima antimicrobiana (CIMs) se emplean métodos cuantitativos. Estas CIMs proporcionan estimaciones de la sensibilidad de las bacterias a compuestos antimicrobianos. Las CIMs deben ser determinadas mediante un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución* (caldo o agar) o equivalente, con concentraciones de inóculo estandarizados y concentraciones de imipenem en polvo estandarizadas. Los valores de las CIM deben interpretarse de acuerdo con criterios provistos en la tabla 1.

* Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (anteriormente NCCLS). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Séptima edición.

Estándar aprobado, documento CLSI M7-A7. Wayne, PA, enero 2006.

Técnicas de difusión:

Los métodos cuantitativos que requieren la medición del diámetro de la zona también proveen estimados reproducibles de la sensibilidad de las bacterias frente a los compuestos antimicrobianos. Tal procedimiento estandarizado[†] requiere el uso de concentraciones de inóculo estandarizadas. Este procedimiento usa discos de papel impregnados con 10 mcg de imipenem para probar la sensibilidad de los microorganismos al imipenem. Los criterios de interpretación de la difusión en disco se proporcionan en la tabla 1.

Técnicas anaeróbicas:

Para bacterias anaeróbicas, la susceptibilidad a imipenem como CIMs puede determinarse por un método de prueba estandarizada^{‡,§}. Los valores de la CIM obtenidos deben interpretarse de acuerdo con los criterios provistos en la tabla 1.

Patógeno	Prueba de dilución (CIMs en mcg/ml)			Prueba de difusión en disco (zona de diámetro en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Aerobios y anaerobios facultativos diferentes a <i>Streptococcus</i> spp. y <i>Haemophilus</i> spp.	≤4	8	≥16	≤16	14-15	≤13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sólo cepas no meningíticas sensibles a penicilina) ^b	≤0.12	0.25-0.5	≥1	—	—	—
<i>Streptococcus</i> spp. diferentes a <i>S. pneumoniae</i> ^c	—	—	—	—	—	—
<i>Haemophilus</i> spp. ^{a, d}	≤4	—	—	—	—	—
Anaerobios ^e	≤4	8	≥16	—	—	—

^a La falta actual de datos sobre cepas resistentes descarta definir una categoría distinta que "sensible". Si las cepas producen resultados de CIM diferentes a sensible, éstos deberán presentarse a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales.

^b *Streptococcus pneumoniae*, que son sensibles a la penicilina por disco de oxacilina (disco de 1-mcg de oxacilina con undiámetro de zona ≥20 mm) o por CIM de penicilina (CIM de penicilina ≤0.06 mcg/ml) pueden considerarse sensibles a imipenem. No se recomienda la prueba de difusión en disco con imipenem debido a que no hay criterios de interpretación. Aislamientos con undiámetro de zona ≤19 mm con 1-mcg de oxacilina deben ser probados contra imipenem usando un método de CIM.

[†] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (anteriormente NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Octava edición. Estándar aprobado, documento CLSI M2-A9. Wayne, PA, enero 2006.

[‡] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (anteriormente NCCLS). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. Sexta edición. Estándar aprobado, documento CLSI M11-A7. Wayne, PA, enero 2007.

[§] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (anteriormente NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Diecisieteavo suplemento informal. Sexta edición. Estándar aprobado, documento CLSI M100-S17. Wayne, PA, enero 2007.

Tracer Number: MK0787B-MEX-2015-011703

- ^c *Streptococcus* spp distintos de *S. pneumoniae*, que son sensibles a la penicilina (10-unidades de penicilina por disco, diámetro de zona ≥ 24 mm [sólo estreptococos beta hemolíticos] o CIM de penicilina ≤ 0.12 mcg/mL [estreptococos beta hemolíticos y grupo viridans) pueden considerarse sensibles a imipenem. CLSI no tiene criterios interpretativos contra pruebas de CIM de *Streptococcus* sp beta hemolítico o estreptococos del grupo viridans contra imipenem.
- ^d Estos estándares interpretativos son aplicables sólo al procedimiento de microdilución en caldo utilizando el Medio de Prueba para *Haemophilus* (HTM) con inoculación en suspensión directa de la colonia e incubado a temperatura ambiente de 35°C por 20-24 hrs.
- ^e Estos estándares interpretativos son aplicables sólo a la dilución en agar usando agar *Brucella* complementado con hemina, vitamina K1 y 5% de sangre de carnero defibrinada lacada con inoculación directa de la colonia en suspensión o un cultivo fresco por 6-24 hrs enriquecido con medio tioglicolato e incubación en matraz con condiciones anaerobias o en cámara a 35-37°C durante 42-48 hrs.

Un reporte de "Sensible" indica que el agente patógeno corre el riesgo de ser inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre llega a las concentraciones generalmente alcanzables. Un reporte de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse equívoco y, si el microorganismo no es completamente sensible a los medicamentos alternativos, clínicamente factibles, se debe repetir la prueba. Esta categoría implica posible aplicación clínica en partes del cuerpo donde el medicamento está concentrado fisiológicamente o en situaciones donde se pueden utilizar altas dosis de medicamentos. Esta categoría también proporciona una zona de amortiguamiento que impide que pequeños factores técnicos no controlados provoquen grandes discrepancias en la interpretación. Un reporte de "Resistente" indica que es probable que el agente patógeno no sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre llega a las concentraciones generalmente alcanzables; se debe seleccionar otra terapia.

Control de Calidad:

Los procedimientos estandarizados de pruebas de sensibilidad requieren el uso de microorganismos como control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos del ensayo mismo. El estándar de imipenem en polvo debe proporcionar los siguientes rangos de valores señalados en la tabla 2. Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas de organismos con propiedades intrínsecas biológicas. Las cepas de CC son cepas muy estables que darán un patrón de sensibilidad estándar y repetible. Las cepas específicas utilizadas para el control de calidad microbiológica no son clínicamente significativas.

Tabla 2 Rangos de control de calidad aceptables para Imipenem			
Cepa de CC	ATCC [®]	Prueba de dilución (CIMs en mcg/ml)	Prueba de difusión en disco (diámetros de zona en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	0.5-2	No aplica
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	0.015-0.06	No aplica
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{f, g}	49619	0.03-0.12	No aplica
<i>Escherichia coli</i>	25922	0.06-0.25	26-32
<i>Haemophilus influenzae</i> ^h	49766	0.25-1	No aplica
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁱ	49247	No aplica	21-29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	1-4	20-28
<i>Bacteroides fragilis</i> ^j	25285	0.03-0.25	No aplica
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^j	29741	0.25-1	No aplica
<i>Eubacterium lentum</i> ^j	43055	0.5-2	No aplica

- ^f Este organismo se usa para el control de calidad de las pruebas de sensibilidad para *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* spp.
- ^g Estos intervalos de control de calidad son aplicables a *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 probado por microdilución en caldo con medio Mueller-Hinton con ajuste de cationes suplementado con 2-5% de sangre de caballo lisada inoculada con suspensión directa de la colonia e incubado a temperatura ambiente a 35° C por 20-24 hrs.
- ^h Estos intervalos de control de calidad son aplicables a *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 probado por el procedimiento de microdilución en caldo utilizando el medio de prueba para *Haemophilus* (HTM) con inoculación en suspensión directa de la colonia e incubación a temperatura ambiente a 35° C por 20-24 hrs.
- ⁱ Estos intervalos de control de calidad son aplicables a *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 probado por difusión en disco utilizando agar de medio de prueba para *Haemophilus* (HTM) inoculado con suspensión directa de la colonia e incubado en 5% de CO₂ a 35° C por 16-18 hrs.
- ^j Estos estándares interpretativos son aplicables sólo a la dilución en agar usando agar *Brucella* complementado con hemina, vitamina K1 y 5 % de sangre de carnero desfibrinada lacada, con inoculación directa de la colonia en suspensión o un cultivo fresco por 6-24 hrs enriquecido con medio tioglicolato e incubación en matraz con condiciones anaerobias o en cámara a 35-37° C durante 42-48 hrs.

Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)][£]

CRITERIOS (Break points)

A continuación se presentan los criterios de CIM del EUCAST para imipenem para separar patógenos sensibles (S) de patógenos resistentes (R):

- *Enterobacteriaceae*: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L
- *Pseudomonas* spp.: S ≤ 4 mg/L, R > 8 mg/L
- *Acinetobacter* spp.: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L
- *Staphylococcus* spp.: Inferida por la sensibilidad para metilina
- *Enterococcus* spp.: S ≤ 4 mg/L, R > 8 mg/L
- *Streptococcus* A, B, C, G: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- *Streptococcus pneumoniae*: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- *Anaerobios gramnegativos*: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L
- *Criterios para especies no relacionadas*: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L

SENSIBILIDAD

La prevalencia de resistencia puede variar por región y con el tiempo para especies seleccionadas, por lo que es deseable tener información de la resistencia, particularmente cuando se traten infecciones graves. La siguiente información proporciona únicamente una guía de la probabilidad de que un organismo pueda ser sensible o no a TIENAM.

[£] Esta sección está diseñada para usarse sólo en la UE. La sección incluye criterios interpretativos definidos por la EUCAST. La sección también incluye pruebas de sensibilidad *in vitro* generadas por datos de un Estudio de Vigilancia de la UE usando microorganismos recolectados en 13 países de la UE de septiembre 2004 a marzo 2006; el análisis fue basado en los criterios interpretativos actuales de la EUCAST.

Especies Comúnmente sensibles:
Aerobios grampositivos:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis (MSSE)</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – Todas
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - Pen R (incluyendo tanto aislados intermedios como sensibles a la penicilina)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - Pen S
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobios gramnegativos:
<i>Aeromonas hydrophila</i> **
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Escherichia coli</i> BLEE +
<i>Escherichia coli</i> BLEE -
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> **
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE +
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE -
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Anaerobios grampositivos:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Eubacterium lentum</i> **
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> **
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> **
<i>Peptostreptococcus indolicus</i> **
<i>Peptostreptococcus magnus</i> **
<i>Peptostreptococcus micros</i> **
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Anaerobios gramnegativos:
<i>Bacteroides capillosus</i>
<i>Bacteroides distasonis</i>
<i>Bacteroides eggerthii</i>

<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides stercoris</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
<i>Bacteroides uniformis</i>
<i>Bacteroides vulgatus</i>
<i>Fusobacterium mortiferum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Fusobacterium varium</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella bivia</i>
<i>Prevotella buccae</i>
<i>Prevotella corporis</i>
<i>Prevotella denticola</i>
<i>Prevotella disiens</i>
<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Prevotella loescheii</i>
Grupo <i>Prevotella oralis</i>
<i>Prevotella oris</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema:
Aerobios grampositivos:
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Aerobios gramnegativos:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios grampositivos:
Ninguno
Anaerobios gramnegativos:
<i>Prevotella melaninogenica</i>
Criterio no definido*:
Aerobios grampositivos:
Ninguno
Aerobios gramnegativos:
<i>Morganella morganii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Anaerobios grampositivos:
Ninguno

Anaerobios gramnegativos:
Ninguno

* Criterio CIM no definido por la EUCAST.

** No hay especies relacionadas con el criterio utilizado por la EUCAST.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

Imipenem

En voluntarios sanos, la administración intravenosa de TIENAM en el transcurso de 20 minutos produjo concentraciones plasmáticas máximas de imipenem de 12 a 20 (promedio, 17) mcg/mL con la dosis de 250 mg, de 21 a 58 (promedio, 39) mcg/mL con la dosis de 500 mg, y de 41 a 83 (promedio, 66) mcg/mL con la dosis de 1,000 mg. Con esas dosis, las concentraciones plasmáticas de actividad antimicrobiana de imipenem disminuyeron hasta menos de 1 mcg/mL en cuatro a seis horas.

La semivida plasmática del imipenem fue de una hora. Aproximadamente 70% del antibiótico administrado fue recuperado intacto en la orina en el transcurso de diez horas, y no se detectó ninguna excreción urinaria adicional. Las concentraciones urinarias de imipenem fueron mayores de 10 mcg/mL hasta ocho horas después de administrar una dosis de 500 mg de TIENAM. El resto de la dosis administrada fue recuperado en la orina en forma de metabolitos sin actividad antibacteriana, y la eliminación fecal de imipenem fue prácticamente nula.

En pacientes con función renal normal no se ha observado ninguna acumulación de imipenem en el plasma o en la orina tras la administración de TIENAM tan frecuente como cada seis horas. La administración concomitante de TIENAM y probenecid ocasionó aumentos mínimos de las concentraciones y de la semivida plasmáticas del imipenem, y la recuperación urinaria de imipenem activo (no metabolizado) disminuyó a 60% aproximadamente.

Cuando se administra solo, el imipenem es metabolizado en los riñones por la dehidropeptidasa I. Los porcentajes individuales de recuperación en la orina en varios estudios variaron entre 5 y 40%, con un promedio de 15 a 20%.

El grado de unión del imipenem con las proteínas plasmáticas humanas es de 20% aproximadamente.

Tabla 3
Concentraciones de imipenem en tejidos y líquidos corporales después de una dosis de 1 g de TIENAM I.V.

Tejido o líquido	mcg/mL o mcg /g de tejido	Tiempo transcurrido (horas)
Humor vítreo	3.4	3.5
Humor acuoso	2.99	2.0
Tejido pulmonar	5.6	1.0
Espujo	2.1	1.0
Pleural	22.0	1.0
Peritoneal	23.9	2.0
Bilis	5.3	2.25
Líquido cefalorraquídeo sin meningitis	1.0	4.0
Líquido cefalorraquídeo con meningitis	2.6	2.0
Secreción prostática	0.2	1.0 - 1.5
Tejido prostático	5.3	1.0 - 2.75
Trompas de Falopio	13.6	1.0
Endometrio	11.1	1.0
Miometrio	5.0	1.0
Hueso	2.6	1.0
Líquido intersticial	16.4	1.0
Piel	4.4	1.0
Fascia	4.4	1.0

Cilastatina

La cilastatina es un inhibidor específico de la enzima dehidropeptidasa I y bloquea eficazmente el metabolismo del imipenem, por lo que la administración simultánea de imipenem y cilastatina hace posible alcanzar concentraciones antibacterianas terapéuticas de imipenem tanto en la orina como en el plasma.

Tras la administración de TIENAM por vía intravenosa en el transcurso de 20 minutos, las concentraciones plasmáticas máximas de cilastatina variaron entre 21 y 26 (promedio, 22) mcg/mL con la dosis de 250 mg, entre 21 y 55 (promedio, 42) mcg/mL con la dosis de 500 mg, y entre 56 y 88 (promedio, 72) mcg/mL con la dosis de 1,000 mg. La semivida plasmática de la cilastatina es de una hora aproximadamente. En el transcurso de las diez horas siguientes a la administración de TIENAM se recuperó de la orina como cilastatina no modificada aproximadamente 70-80% de la dosis administrada, y después ya no apareció más cilastatina en la orina. Se encontró aproximadamente 10% de la dosis en forma del metabolito N-acetilado, que tiene una actividad inhibidora de la dehidropeptidasa semejante a la del compuesto original. La actividad de la dehidropeptidasa-I en el riñón vuelve a sus valores normales poco después de la eliminación de la cilastatina de la sangre.

La administración concomitante de TIENAM y probenecid duplicó la concentración y la semivida plasmáticas de la cilastatina, pero no tuvo ningún efecto sobre su recuperación en la orina.

El grado de unión de la cilastatina con las proteínas plasmáticas humanas es de 40% aproximadamente.

Farmacología Animal

Se han realizado diversos estudios en modelos animales experimentales, incluyendo pielonefritis y peritonitis en ratas, infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en cobayos, y meningitis y endocarditis en conejos. Estos estudios han demostrado el espectro extremadamente amplio de actividad antibacteriana del imipenem, han confirmado la información de sensibilidad *in vitro*, y han mostrado que el imipenem penetra en los tejidos corporales y en el líquido cefalorraquídeo.

En ratones, el imipenem mostró eficacia protectora contra infecciones experimentales a dosificaciones considerablemente menores que las requeridas con las cefalosporinas y las penicilinas de espectro extendido, y fue más eficaz que los aminociclitolos, como la gentamicina y la amikacina, en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*.

Durante la evaluación de laboratorio del imipenem solo, generalmente la recuperación urinaria del antibiótico fue baja en varias especies, incluyendo el chimpancé, y lo mismo sucedió posteriormente en el hombre. Se encontró que el metabolismo del imipenem ocurría principalmente en el riñón y afectaba tanto la fracción secretada como la fracción filtrada del antibiótico después de su depuración en sangre.

La vía principal del metabolismo del imipenem en el riñón es la hidrólisis del anillo beta-lactámico por una dipeptidasa renal (E.C. 3.4.13.11). Esta enzima, llamada también dehidropeptidasa-I (DHP-I), se halla en la superficie luminal (borde en cepillo) del epitelio del túbulo renal proximal. Así, la enzima entra en contacto con el antibiótico tanto en el filtrado glomerular como durante el proceso de secreción trans-celular.

En el hombre la recuperación urinaria varió entre 5 y 40% de la dosis administrada, y el metabolismo en el riñón no afectó la buena persistencia sistémica ni las concentraciones sanguíneas.

La baja biodisponibilidad del imipenem en el aparato urinario se evita mediante la coadministración de cilastatina, un potente inhibidor de la DHP-I aislado de varias especies animales.

Dicha inhibición es competitiva y libremente reversible. La cilastatina no inhibió significativamente la actividad de otras cuatro peptidasas metaloenzimáticas con zinc, incluyendo la enzima convertidora de angiotensina. La cilastatina carece de actividad antimicrobiana propia, y no tiene ningún efecto importante sobre la actividad antimicrobiana del imipenem.

Depuración de la Creatinina.

Cuando sólo se puede determinar la concentración de creatinina en el suero, se puede emplear la siguiente fórmula (basada en el sexo, el peso y la edad del paciente) para convertir ese valor en depuración de la creatinina. La creatinina sérica debe representar un estado de equilibrio dinámico de la función renal.

$$\text{Hombres: } \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0.85 x el valor obtenido con la fórmula anterior.

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Existen algunos indicios clínicos y de laboratorio de alergia cruzada parcial entre TIENAM y los otros antibióticos beta-lactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Con la mayor parte de los antibióticos beta-lactámicos han ocurrido reacciones graves (incluyendo anafilaxis). Antes de iniciar el tratamiento con TIENAM se debe investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado antes alguna reacción de hipersensibilidad a un antibiótico beta-lactámico. Si ocurre una reacción alérgica a TIENAM, se debe suspender la administración y aplicar las medidas apropiadas.

Reportes de casos en la literatura han demostrado que la co-administración de carbapenems, incluyendo imipenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproato sódico induce una disminución de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden disminuir por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando así el riesgo de reincidir en las convulsiones. Aumentar la dosis de ácido valproico o divalproato sódico puede no ser suficiente para superar esta interacción. Generalmente no se recomienda el uso concomitante de imipenem y ácido valproico/divalproato sódico. Deben considerarse otros antibacterianos diferentes a los carbapenems para tratar las infecciones en pacientes cuyas crisis convulsivas están bien controladas con ácido valproico o divalproato sódico. Si es necesaria la administración de TIENAM deberá considerarse terapia anticonvulsiva suplementaria (véase 10. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**).

Con prácticamente todos los antibióticos se han observado casos de colitis pseudomembranosa, de intensidad variable desde leve hasta amenazar la vida del paciente. Por lo tanto, los antibióticos se deben prescribir con precaución en personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, en particular colitis. Es importante considerar un diagnóstico de colitis pseudomembranosa en los pacientes que presenten diarrea al usar un antibiótico. Aunque hay estudios que indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una causa primaria de colitis asociada con el uso de antibióticos, también se deben tener en cuenta otras causas posibles.

Empleo en Niños. No hay suficiente información clínica para recomendar el uso de TIENAM en niños menores de tres meses o con deterioro de la función renal (creatinina sérica >2 mg/dL). (Véase también 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, *Tratamiento: Dosificación en Niños.*)

Sistema Nervioso Central. Como con otros antibióticos beta-lactámicos, se han observado efectos colaterales sobre el sistema nervioso central, como actividad mioclónica, estados de confusión o convulsiones, especialmente cuando se sobrepasaron las dosis recomendadas basadas en la función renal y el peso corporal del paciente. Esas reacciones han sido más comunes en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (como lesiones cerebrales o antecedentes convulsivos) y/o deterioro de la función renal que puede ocasionar acumulación de los fármacos administrados. Por consiguiente, en esos casos es especialmente necesario apegarse estrictamente a las dosificaciones recomendadas (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Se debe continuar el tratamiento anticonvulsivo en los pacientes con un trastorno convulsivo conocido.

Si se presentan temblores focales, mioclonos o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente e iniciar una terapia anticonvulsiva.. Si persisten los síntomas del SNC, se debe disminuir la dosificación o suspender la administración de TIENAM.

Los pacientes con depuración de creatinina de 5 mL/min/1.73 m² o menos sólo deben recibir TIENAM si se les va a someter a hemodiálisis en las 48 horas siguientes a la administración. En los pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis sólo se recomienda usar TIENAM si el beneficio que se espera obtener justifica el riesgo potencial de ocasionar convulsiones.

Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir Automóviles y Usar Máquinas. Algunos efectos colaterales asociados con este producto pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir u operar maquinaria. (Véase 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con TIENAM en mujeres embarazadas. Sólo se debe usar TIENAM durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Madres Lactantes

Se ha detectado imipenem en la leche humana. Si se considera indispensable administrar TIENAM a una madre lactante, la paciente debe dejar de amamantar.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

TIENAM es generalmente bien tolerado. En estudios clínicos controlados fue tan bien tolerado como cefazolina, cefalotina y cefotaxima. Los efectos colaterales rara vez hacen necesario suspender el tratamiento, y generalmente son leves y pasajeros; los efectos colaterales graves son raros. Los efectos adversos más comunes han sido reacciones locales.

Los siguientes efectos secundarios han sido reportados durante estudios clínicos y experiencia después de la comercialización.

Reacciones Locales: Eritema, dolor e induración, tromboflebitis.

Reacciones Alérgicas y Cutáneas: Erupción cutánea, prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica (rara), dermatitis exfoliativa (rara), candidiasis, fiebre incluyendo fiebre atribuida al medicamento, reacciones anafilácticas.

Reacciones Gastrointestinales: Náusea, vómito, diarrea, manchas en los dientes y/o la lengua. Como con prácticamente todos los demás antibióticos de amplio espectro, ha habido casos de colitis pseudomembranosa.

Hematológicas: Ha habido casos de eosinofilia, leucopenia, neutropenia (incluyendo agranulocitosis), trombocitopenia, trombocitosis, disminución de la hemoglobina, pancitopenia y prolongación del tiempo de protrombina. Algunos pacientes pueden presentar una prueba de Coombs directa positiva.

Función Hepática: Aumentos de las transaminasas, la bilirrubina y/o la fosfatasa alcalina séricas; insuficiencia hepática (rara) hepatitis (rara) y hepatitis fulminante (muy rara).

Función Renal: Oliguria, anuria, poliuria, raros casos de insuficiencia renal aguda. Es difícil determinar el papel de TIENAM en las alteraciones de la función renal, debido a que generalmente esos pacientes han tenido factores predisponentes a la hiperazoemia prerrenal o al deterioro de la función renal.

Se han observado aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en la sangre. Cambio de color de la orina, que es inofensivo y no se debe confundir con hematuria.

Neurológicas/Psiquiátricas: Parestesia, encefalopatía, agitación y disquinesia. Como con otros antibióticos beta-lactámicos, se han observado efectos colaterales sobre el sistema nervioso central, como actividad mioclónica, trastornos psíquicos incluyendo alucinaciones, estados de confusión, o convulsiones.

Órganos de los Sentidos: Disminución de la agudeza auditiva, disgeusia.

Pacientes con Granulocitopenia: La náusea y/o el vómito relacionados con el medicamento ocurren con más frecuencia en los pacientes con granulocitopenia tratados con TIENAM I.V. que en los que no tienen granulocitopenia.

Otros Efectos Colaterales

No se ha encontrado una relación causal entre TIENAM y los siguientes efectos colaterales observados:

Gastrointestinales: Colitis hemorrágica, gastroenteritis, dolor abdominal, glositis, hipertrofia de las papilas linguales, pirosis, dolor faríngeo, sialorrea.

Sistema Nervioso Central: Mareo, somnolencia, vértigo, cefalea.

Órganos de los Sentidos: Tinnitus.

Respiratorios: Molestias torácicas, disnea, hiperventilación, dolor raquídeo torácico.

Cardiovasculares: Hipotensión, palpitaciones, taquicardia.

Cutáneos: Rubefacción, cianosis, hiperhidrosis, cambios de la textura de la piel, prurito vulvar.

Generales: Poliartralgia, astenia/debilidad.

Hematológicos: Anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir y TIENAM I.V. Estos dos medicamentos no se deben usar al mismo tiempo, a menos que los beneficios potenciales sean mayores que los riesgos.

Véase también la sección sobre ESTABILIDAD en 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Reportes de casos en la literatura han demostrado que la co-administración de carbapenems, incluyendo imipenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproato sódico induce una disminución de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden disminuir por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, aumentando así el riesgo de reincidir en convulsiones. Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, información de estudios *in vitro* y estudios con animales sugieren que los carbapenems puede inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónico del ácido valproico (VPA-g) a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. (Véase 7. PRECAUCIONES GENERALES).

XI. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han observado aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en la sangre. También se ha observado un cambio de color de la orina, que es inofensivo y no se debe confundir con hematuria.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Los estudios realizados en animales mostraron que la toxicidad del imipenem solo se limita al riñón. Se observó nefrotoxicidad (caracterizada por necrosis tubular proximal) en conejos y monos que recibieron dosis altas de imipenem. El conejo es más sensible que el mono a ese efecto nefrotóxico. No se observaron efectos adversos después de administrar durante seis meses hasta 180 mg/kg/día a ratas y hasta 120 mg/kg/día a monos.

No se apreció ningún efecto adverso después de administrar cilastatina por vía intravenosa a dosificaciones de hasta 500 mg/kg/día durante 14 semanas a ratas y durante cinco semanas a monos. Los estudios sobre la administración aguda apoyaron la conclusión de que la cilastatina es relativamente atóxica. En ratas que recibieron 1,250 mg/kg/día o más por vía subcutánea se observó degeneración tubular proximal muy leve o leve. Después de administrar esas dosis durante cinco semanas, no se encontró necrosis tubular ni cambios en ningún otro tejido. La función renal se mantuvo normal.

La co-administración de cilastatina e imipenem en proporción de 1:1 evitó los efectos nefrotóxicos del imipenem en conejos y monos, aun a dosificaciones de 360 mg/kg/día y de 180 mg/kg/día, respectivamente (que sí tienen efectos nefrotóxicos cuando se administran sin cilastatina). Este efecto protector de la cilastatina persistió en los monos durante seis meses de co-administración.

Tracer Number: MK0787B-MEX-2015-011703

Los conejos que recibieron ¹⁴C-imipenem a dosis que causan degeneración tubular proximal mostraron acumulación de dos metabolitos radiactivos del imipenem en la corteza renal, equivalentes al 8% de la dosis administrada. La mayor parte de la radiactividad se encontró en forma de imipenem hidrolizado, producto del metabolismo mediado por la DHP-I. Un segundo metabolito, que se acumuló en el riñón pero no se detectó en el plasma ni en la orina, ha sido identificado como un conjugado del imipenem con cisteína, generado por una vía independiente de la DHP-I. Las concentraciones de imipenem libre en la corteza renal fueron mucho más bajas que las de uno u otro metabolito. La co-administración de una dosis protectora de cilastatina disminuye considerablemente la cantidad de imipenem hidrolizado acumulado, pero no la del conjugado con cisteína. Ninguno de los dos metabolitos causó daños renales cuando fueron administrados a dosis altas por vía intravenosa a conejos.

La evidencia disponible sugiere que la cilastatina evita la nefrotoxicidad del imipenem en los animales impidiendo su entrada a las células tubulares.

La DL₅₀ intravenosa de imipenem es mayor de 2,000 mg/kg en la rata, y aproximadamente 1,500 mg/kg en el ratón.

La DL₅₀ intravenosa de cilastatina sódica es aproximadamente 5,000 mg/kg en la rata y 8,700 mg/kg en el ratón.

La DL₅₀ intravenosa de TIENAM es aproximadamente 1,000 mg/kg/día en la rata y 1,100 mg/kg/día en el ratón.

Se efectuaron estudios de toxicidad genética con diversas pruebas bacterianas y en mamíferos, *in vivo* e *in vitro*: Prueba de mutación en células de mamífero V79 (imipenem, TIENAM), prueba de Ames (cilastatina, imipenem), prueba de síntesis no programada de ADN (TIENAM), y prueba de citogenicidad *in vivo* en el ratón (TIENAM). En ninguna de ellas hubo indicios de daño genético.

Se hicieron pruebas de reproducción en ratas machos y hembras con TIENAM a dosis de hasta 320 mg/kg/día. Con esta alta dosificación hubo ligeras disminuciones del peso corporal de los fetos vivos. No se observó ningún otro efecto adverso sobre la fertilidad, la conducta reproductora, la viabilidad fetal, el crecimiento ni el desarrollo posnatal de las crías. Tampoco hubo efectos adversos sobre los fetos o la lactancia cuando se administró TIENAM a ratas en etapas avanzadas del embarazo.

Los estudios de teratogenicidad realizados con cilastatina sódica en conejos y ratas a dosis respectivamente 10 y 33 veces mayores que las de TIENAM I.V. usuales en seres humanos (30 mg/kg/día), no mostraron ningún indicio de efectos adversos sobre el feto. En ratas que recibieron imipenem a dosificaciones hasta 30 veces mayores que las usuales por vía intravenosa en seres humanos no se observó ningún signo de teratogenicidad ni efectos adversos sobre el crecimiento o la conducta posnatales. Tampoco hubo indicios de efectos adversos sobre el feto en estudios teratológicos en conejos con el doble de las dosis intravenosas usuales en seres humanos.

Los estudios teratológicos en ratonas y ratas embarazadas con dosis de imipenem/cilastatina sódica hasta 11 veces mayores que las usuales por vía intravenosa en seres humanos, administradas durante el periodo de mayor organogénesis, no revelaron ningún indicio de teratogenicidad.

Tanto en conejas embarazadas como no embarazadas, la administración de imipenem/cilastatina sódica a dosificaciones equivalentes o mayores que la usual por vía intravenosa en seres humanos causó pérdida de peso, diarrea y muerte. Esta intolerancia no es distinta de la observada en esta especie con otros antibióticos beta-lactámicos, y probablemente es debida a la alteración de la flora intestinal.

En un estudio teratológico en monas "cynomolgus" embarazadas, la administración de imipenem/cilastatina sódica a dosis de 40 mg/kg/día (por bolo intravenoso) o de 160 mg/kg/día (por inyección subcutánea) causó toxicidad materna con vómito, anorexia, pérdida de peso, diarrea, aborto y muerte en algunos casos. En contraste, no se observó ninguna toxicidad significativa cuando se administraron dosis de hasta 180 mg/kg/día (por inyección subcutánea) a las monas no embarazadas. Cuando a las monas "cynomolgus" embarazadas se les administraron dosis de imipenem/cilastatina sódica de aproximadamente 100 mg/kg/día (alrededor del triple de la dosis intravenosa usualmente recomendada en seres humanos) por venoclisis y con una tasa de infusión semejante a la empleada clínicamente en seres humanos, hubo intolerancia materna mínima (vómito ocasional), ninguna muerte materna ni signos de teratogenicidad, pero sí aumentó la pérdida de embriones en comparación con los grupos control.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

TIENAM se presenta para administración por infusión intravenosa (TIENAM I.V.) Las dosificaciones recomendadas de TIENAM representan la cantidad de imipenem que ha de administrarse. El producto contiene una cantidad igual de cilastatina.

La dosificación diaria total y la vía de administración de TIENAM se deben determinar basándose en el tipo y la gravedad de la infección, y se debe distribuir en varias dosis iguales tomando en consideración el grado de sensibilidad del germen o gérmenes causantes y la función renal y el peso corporal del paciente.

A continuación se dan las recomendaciones para la dosificación y la administración de la SOLUCIÓN INTRAVENOSA:

INFUSIÓN INTRAVENOSA

Tratamiento: Dosificación en Adultos con Función Renal Normal

Las dosis citadas en la tabla 4 están basadas en un paciente con función renal normal (depuración de la creatinina >70 mL/min/1.73 m²) y peso corporal ≥ 70 kg. La dosificación se debe disminuir en pacientes con depuración de la creatinina ≤ 70 mL/min/1.73 m² (véase la tabla 5) y/o menos de 70 kg de peso. La disminución en relación con el peso corporal es especialmente importante en los pacientes que pesan mucho menos de 70 kg y/o tienen insuficiencia renal moderada o grave.

La mayoría de las infecciones responden a una dosificación diaria de 1-2 g de imipenem distribuidos en tres o cuatro dosis al día. En las infecciones moderadas también se puede emplear una dosificación de 1 g dos veces al día. En infecciones por gérmenes menos sensibles se puede aumentar la dosificación de TIENAM I.V. hasta un máximo de 4 g al día o de 50 mg/kg/día (la que resulte menor).

Cada dosis de hasta 500 mg de TIENAM I.V. debe ser administrada por infusión intravenosa en el transcurso de 20 a 30 minutos, y cada dosis mayor de 500 mg, en el transcurso de 40 a 60 minutos. Si el paciente presenta náusea durante la administración, se puede disminuir la tasa de infusión.

TABLA 4
Dosificación de TIENAM I.V. en adultos con función renal normal y peso corporal ≥70 kg*

GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN	DOSIS (mg de imipenem)	INTERVALO ENTRE LAS DOSIS	DOSIFICACIÓN DIARIA TOTAL
Leve	250 mg	6 horas	1 g
Moderada	500 mg 1000 mg	8 horas 12 horas	1.5 g 2 g
grave, por gérmenes muy sensibles	500 mg	6 horas	2 g
Grave y/o que pone en peligro la vida, por gérmenes menos sensibles (principalmente algunas cepas de <i>P. aeruginosa</i>)	1000 mg 1000 mg	8 horas 6 horas	3 g 4 g

*En los pacientes de menos de 70 kg de peso se debe disminuir adicionalmente de manera proporcional la dosis administrada.

Debido a la potente actividad antimicrobiana de TIENAM, se recomienda que la dosificación total diaria no sea mayor de 50 mg/kg/día o de 4 g al día (la que resulte menor), aunque en pacientes con fibrosis quística y función renal normal se han administrado hasta 90 mg/kg/día distribuidos en varias dosis, sin pasar de 4 g al día.

TIENAM ha sido empleado con éxito como monoterapia en pacientes inmunocomprometidos con cáncer en infecciones comprobadas o sospechadas, como septicemia.

Tratamiento: Dosificación en Adultos con Deterioro de la Función Renal

Para determinar la reducción de la dosificación en pacientes adultos con deterioro de la función renal:

1. Escoger en la tabla 4 la dosificación diaria total basándose en las características de la infección.
2. Escoger en la tabla 5 la dosificación reducida apropiada basándose en la dosis diaria total de la tabla 4 y en el rango de depuración de creatinina del paciente. (Véanse los tiempos de infusión bajo Tratamiento: Dosificación en Adultos con Función Renal Normal.)

TABLA 5
Disminución de la dosificación de TIENAM I.V. en adultos con deterioro de la función renal y ≥ 70 kg de peso*

Dosis total diaria de la tabla 4	Depuración de la creatinina (mL/min/1.73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
1.0 g	250 mg c/8h	250 mg c/12h	250 mg c/12h
1.5 g	250 mg c/6h	250 mg c/8h	250 mg c/12h
2.0 g	500 mg c/8h	250 mg c/6h	250 mg c/12h
3.0 g	500 mg c/6h	500 mg c/8h	500 mg c/12h
4.0 g	750 mg c/8h	500 mg c/6h	500 mg c/12h

* En los pacientes de menos de 70 kg de peso se deben disminuir adicionalmente y de manera proporcional las dosis indicadas en esta tabla.

En los pacientes con depuración de la creatinina de 6 a 20 mL/min/1.73 m², la dosis de 500 mg puede aumentar el riesgo de que presenten convulsiones.

Los pacientes con depuración de la creatinina de 5 mL/min/1.73 m² o menos sólo deben recibir TIENAM I.V. si se les va a someter a hemodiálisis en las 48 horas siguientes a la administración.

Hemodiálisis

Para tratar con TIENAM I.V. a pacientes con depuración de la creatinina de 5 mL/min/1.73 m² o menos que están bajo tratamiento con hemodiálisis, úsese las dosificaciones recomendadas antes en esta misma sección para los pacientes con depuración de la creatinina de 6 a 20 mL/min/1.73 m². (Véase Tratamiento: Dosificación en Adultos en Pacientes con Función Renal Normal).

Tanto el imipenem como la cilastatina son depurados de la sangre durante la hemodiálisis. A los pacientes sometidos a este procedimiento se les debe administrar TIENAM I.V. al terminar la sesión de hemodiálisis y a intervalos de 12 horas a partir de ese momento. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que están siendo tratados con diálisis, en especial a los que padecen algún trastorno del sistema nervioso central; para pacientes con hemodiálisis, sólo se recomienda TIENAM I.V. si el beneficio que se espera obtener justifica el riesgo potencial de ocasionar convulsiones (véase 7. PRECAUCIONES GENERALES).

Hasta ahora, no hay información suficiente para recomendar el empleo de TIENAM I.V. en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

En los pacientes de edad avanzada es posible que la medición del nitrógeno ureico o de la creatinina no refleje por sí sola con exactitud el estado de la función renal, por lo que se sugiere determinar la depuración de la creatinina como guía para establecer la dosificación. (Véase *Depuración de la Creatinina* en la INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA).

Profilaxis: Dosificación en Adultos

Para la profilaxis de infecciones post-operatorias en adultos, se deben administrar por vía intravenosa 1,000 mg de TIENAM I.V. al inducir la anestesia y otros 1,000 mg tres horas después. En las cirugías de alto riesgo infeccioso (p.ej., de colon o recto) se pueden administrar otras dos dosis de 500 mg, ocho y 16 horas después de la inducción de la anestesia.

No hay suficiente información para recomendar una dosificación profiláctica en pacientes con depuración de la creatinina ≤ 70 mL/min/1.73 m².

Tratamiento: Dosificación en Niños (de tres meses de edad o mayores)

Las dosificaciones recomendadas para niños y lactantes son las siguientes:

- a) NIÑOS que pesan 40 kg o más: La misma dosificación que en los adultos.
- b) NIÑOS de menos de 40 kg y LACTANTES: 15 mg/kg cada seis horas. La dosis total diaria no debe ser mayor de 2 g.

No hay suficiente información clínica para recomendar la dosificación en niños menores de tres meses o con deterioro de la función renal (creatinina sérica >2 mg/dL).

TIENAM no está indicado en el tratamiento de la meningitis. Si se sospecha meningitis, se debe emplear un antibiótico apropiado.

Se puede usar TIENAM en niños con septicemia, siempre y cuando no se sospeche que tengan meningitis.

Reconstitución de la Solución Intravenosa

TIENAM I.V. para administración por infusión intravenosa se presenta en forma de polvo estéril, en frascos conteniendo el equivalente a 250 mg de imipenem y el equivalente a 250 mg de cilastatina o el equivalente a 500mg de imipenem y el equivalente a 500 mg de cilastatina.

TIENAM I.V. contiene bicarbonato de sodio como amortiguador, para proporcionar soluciones con pH de 6.5 a 8.5. No ocurre ningún cambio significativo del pH cuando las soluciones se preparan y se usan como se indica. TIENAM I.V. 250 contiene 18.8 mg (0.8 mEq) de sodio, y TIENAM I.V. 500 contiene 37.5 mg (1.6 mEq) de sodio.

El polvo estéril de TIENAM I.V. se debe disolver en los volúmenes de diluyente que indica la tabla 6. Se debe agitar el frasco hasta obtener una solución transparente. Las variaciones de color entre incoloro y amarillo no afectan la potencia del producto.

TABLA 6
Reconstitución de TIENAM I.V.

Dosis de TIENAM I.V. (mg de imipenem)	Volumen de diluyente que se debe añadir (mL)	Concentración aproximada de TIENAM I.V. (mg/mL de imipenem)
500	100	5
250	50	5

Reconstitución del frasco con 20 ml

El contenido de los frascos debe agitarse para formar una suspensión y transferirse a 100 mL de una solución adecuada para infusión. El procedimiento que se sugiere realizar es agregar aproximadamente 10 mL de la solución adecuada para infusión (Véase ESTABILIDAD, TIENAM I.V.) al frasco. Agítese bien y transfiera la suspensión al contenedor con la solución para infusión completa.

PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN NO DEBE EMPLEARSE PARA INFUSIÓN DIRECTA.

Repita con 10 mL adicionales de la solución para infusión al frasco para asegurar que se está transfiriendo el contenido completo del mismo a la solución para infusión. La mezcla debe agitarse hasta obtener una solución transparente.

TIENAM en Monovial®**

Para las instrucciones de uso del Monovial® véase INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA.

Estabilidad de TIENAM I.V.

Consérvese el polvo seco a la temperatura ambiente, entre 15° y 25°C.

La tabla 7 muestra los periodos de estabilidad de TIENAM I.V. reconstituido con determinadas soluciones intravenosas y conservado a la temperatura ambiente o en refrigeración.

Precaución: TIENAM I.V. es químicamente incompatible con el lactato, por lo que no debe ser reconstituido con diluyentes que lo contengan. Sin embargo, sí puede ser administrado a través de un equipo de venoclisis con el que se esté administrando una solución de lactato.

TIENAM I.V. no debe ser mezclado ni añadido físicamente a otros antibióticos.

TABLA 7
Estabilidad de las soluciones de TIENAM I.V.

<u>Diluyente</u>	Periodo de estabilidad	
	A temperatura ambiente (25°C)	En refrigeración (4°C)
Solución isotónica de cloruro de sodio	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% en agua	4 horas	24 horas
Dextrosa al 10% en agua	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + NaCl al 0.9%	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + NaCl al 0.45%	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + NaCl al 0.225%	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + KCl al 0.15%	4 horas	24 horas
Manitol 5% y 10%	4 horas	24 horas

** Marca registrada de Becton Dickinson and Company.

INSTRUCCIONES PARA EL USO DE TIENAM I.V. EN MONOVIAL[®]

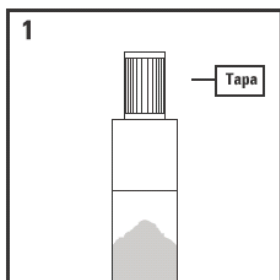
Para abrir el recipiente que contiene el diluyente:

Ábrase desde la esquina y retire el frasco. Se puede observar en el plástico un poco de opacidad debido a la absorción de humedad durante el proceso de esterilización. Es normal y no afecta la calidad o seguridad de la solución. La opacidad disminuirá gradualmente.

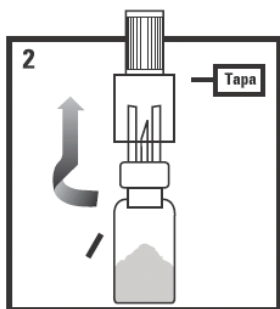
Para ensamblar el frasco y el contenedor flexible del diluyente

(Utilice una técnica estéril)

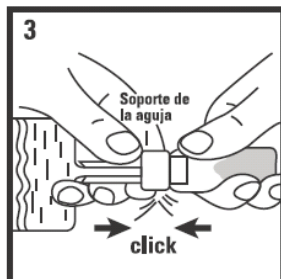
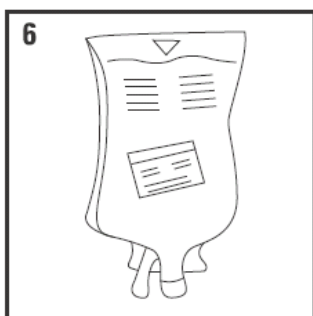
1. EXAMINAR: Examinar el frasco en busca de cualquier material extraño en el polvo que contiene y asegurarse que está intacto el sello de seguridad entre la tapa y el frasco.



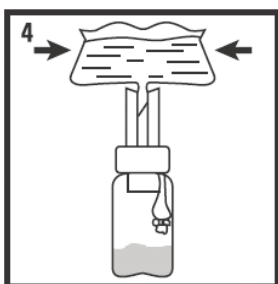
2. QUITAR LA TAPA: Retirar la tapa girándola primero y después tirando de ella para romper el sello de seguridad.



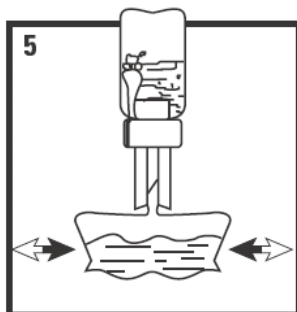
3. **CONECTAR:** Insertar la aguja en el puerto de entrada de la bolsa de infusión. Empujar juntos el porta-aguja y el frasco hasta que suene un "click".



4.



5. **TRANSFERIR:** Invertir el equipo de venoclisis ensamblado, sosteniendo el frasco en posición invertida. Oprima y suelte varias veces la bolsa de infusión para crear un exceso de presión en el interior del frasco y entonces permitir que el contenido del frasco vuelva a pasar a la bolsa. Repetir los pasos 4 y 5 para disolver cualquier polvo que quede en el frasco hasta que el frasco esté completamente vacío.



6. **IDENTIFICAR:** Escribir los datos en la etiqueta desprendible del frasco, y adherirla a la bolsa de infusión para identificarla correctamente. Desmante el frasco de la bolsa. Mezcle bien el contenido de la bolsa de infusión antes de usar dentro del tiempo especificado

Preparación para la administración

(Utilice una técnica estéril)

1. Verifique no haya fugas oprimiendo firmemente la bolsa de infusión. Si se identifica una fuga, deseche la unidad, pues la esterilidad puede estar afectada.
2. Cierre la pinza del flujo de control del equipo de administración.
3. Retire la tapa del puerto de salida debajo de la bolsa de infusión.
4. Inserte la clavija del equipo de administración en el puerto de la bolsa de infusión enroscándola hasta que quede firmemente sellada. NOTA: Lea la etiqueta de uso del equipo de venoclisis.
5. Cuelgue la bolsa de infusión.
6. Oprima y suelte la cámara de goteo para establecer el nivel de goteo correcto dentro de la cámara.
7. Abra el flujo de control de la cámara y retire el aire del equipo. Cierre la pinza.
8. Una el catéter al equipo de venopunción. Si no hay catéter venoso central, instalar un catéter venoso y haga venopunción.
9. Regule la tasa de administración con la pinza de control de flujo.

PRECAUCIÓN: No usar contenedores flexibles en conexiones en serie.

Estabilidad

TIENAM I.V. (imipenem y cilastatina sódica inyectable) 500 mg en dosis únicas en frasco MONOVIAL debe prepararse con contenedores de diluyente con un puerto de longitud máxima de 14 mm. Cuando se prepara como se indica en la información para prescribir, TIENAM I.V. (imipenem y cilastatina sódica inyectable) mantiene potencia satisfactoria por 4 horas a temperatura ambiente o por 24 horas en refrigeración (5° C).

Antes de administrar consulte la información para prescribir de TIENAM I.V. (imipenem y cilastatina sódica inyectable).

14. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación de TIENAM. Aunque la hemodiálisis extrae el imipenem y la cilastatina sódica, se desconoce su utilidad en caso de sobredosificación.

15. PRESENTACIÓN

TIENAM I.V. está disponible en:

- Caja con frasco ampola con 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina sódica.
- Caja con Monovial con 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina sódica.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

El uso de este producto durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico tratante.

No se administre en mujeres en período de lactancia.

Reporte cualquier sospecha de reacciones adversas a. farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

TIENAM es marca registrada por Merck & Col, Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Deleg. Xochimilco, D.F., México.

19. No. REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. 180M87 SSA

No. IPP: