



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-3646-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 26 de Mayo de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000235-20-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000235-20-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO CELTYC S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO CELTYC S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial IMIPENEM CELTYC y nombre/s genérico/s CILASTATINA - IMIPENEM, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO CELTYC S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 04/05/2021 08:32:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF / 0 - 23/06/2020 17:17:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 11/11/2020 11:39:11.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000235-20-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.05.26 12:20:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

*Proyecto de rótulo secundario:*

**IMIPENEM CELTYC**

IMIPENEM CILASTATINA

POLVO PARA INYECTABLE - USO ENDOVENOSO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Contiene 25 frasco-ampollas

Cada frasco ampolla contiene: IMIPENEM (como monohidrato) 500 mg;  
CILASTATINA (como sal sódica) 500 mg; excipiente c.s.

**Lote:**

**Vencimiento:**

DILUIR SEGÚN INDICACIONES DEL PROSPECTO ANTES DE APLICAR.

Uso, posología y forma de administración: ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación: conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado y acondicionado en Carlos Villate 5271, Munro, Pcia. de Bs. As.

LABORATORIOS CELTYC S.A.

Guardia Vieja 996, Hurlingham, Pcia. de Bs. As.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

## **IMIPENEM CELTYC**

IMIPENEM CILASTATINA

POLVO PARA INYECTABLE - USO ENDOVENOSO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Contiene 50 frasco-ampollas

Cada frasco ampolla contiene: IMIPENEM (como monohidrato) 500 mg;  
CILASTATINA (como sal sódica) 500 mg; excipiente c.s.

**Lote:**

**Vencimiento:**

DILUIR SEGÚN INDICACIONES DEL PROSPECTO ANTES DE APLICAR.

Uso, posología y forma de administración: ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación: conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado y acondicionado en Carlos Villate 5271, Munro, Pcia. de Bs. As.

LABORATORIOS CELTYC S.A.

Guardia Vieja 996, Hurlingham, Pcia. de Bs. As.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.



HIMITIAN Augusto Javier  
CUIL 20246940593



BLEJMAN Eugenio Alberto  
CUIL 24149959706



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## IMIPENEM CELTYC

### IMIPENEM-CILASTATINA

POLVO PARA INYECTABLE

USO ENDOVENOSO

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

#### **Fórmula:**

Cada frasco-ampolla contiene:

IMIPENEM (como monohidrato) polvo estéril	500 mg
CILASTATINA (como sal sódica) polvo estéril	500 mg
Bicarbonato de Sodio polvo estéril	21 mg

#### **Acción terapéutica:**

Antibiótico betalactámico.

**Código ATC:** J01DH51.

#### **INDICACIONES**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de las infecciones serias causadas por cepas susceptibles de los microorganismos nombrados en las condiciones enumeradas a continuación:

##### **Infecciones del tracto respiratorio inferior**

IMIPENEM CELTYC para uso intravenoso está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp. y *Serratia marcescens*.

##### **Infecciones urinarias (con y sin complicaciones)**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones urinarias (con y sin complicaciones) causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* y *Pseudomonas aeruginosa*.

##### **Infecciones intraabdominales**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., que incluyen *B. fragilis*, y *Fusobacterium* spp.

##### **Infecciones ginecológicas**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones ginecológicas causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B),

*Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., y *Bacteroides* spp., que incluyen *B. fragilis*.

### **Septicemia bacteriana**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de la septicemia bacteriana causada por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. y *Bacteroides* spp., que incluyen *B. fragilis*.

### **Infecciones de los huesos y las articulaciones**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones de los huesos y las articulaciones causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis* y *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

### **Infecciones cutáneas y de la estructura cutánea**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones cutáneas y de la estructura cutánea causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., que incluyen *B. fragilis*, y *Fusobacterium* spp.

### **Endocarditis**

IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de la endocarditis causada por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinasa).

### **Limitaciones de uso**

- IMIPENEM CELTYC no está indicada para pacientes con meningitis porque no se ha determinado la seguridad y la eficacia en esa población.
- No se recomienda el uso de IMIPENEM CELTYC en pacientes pediátricos con infecciones del SNC por el riesgo de que presenten convulsiones.
- No se recomienda el uso de IMIPENEM CELTYC en pacientes pediátricos que pesan menos de 30 kg y presentan insuficiencia renal, dado que no hay datos disponibles al respecto.
- Se recomienda la evaluación periódica de las funciones de los sistemas orgánicos, incluidas las renales, hepáticas y hematopoyéticas, durante la terapia prolongada.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

**Microbiología:** La actividad bactericida de imipenem resulta de la inhibición de la síntesis de la pared celular. Su mayor afinidad es por las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) 1A, 1B, 2, 4, 5 y 6 *Escherichia coli*, y 1A, 1B, 2, 4 y 5 de *Pseudomonas aeruginosa*. El efecto letal está relacionado con la unión de PBP2 y PBP 1B.

El imipenem tiene un alto grado de estabilidad en presencia de betalactamasas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas producidas por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Es un potente inhibidor de las betalactamasas de ciertas bacterias Gram negativas que son resistentes a la mayoría de los betalactámicos, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp y *Enterobacter* spp.

### **Microorganismos resistentes**

IMIPENEM CELTYC es inactivo in vitro contra: *Enterococcus faecium*, antes *S. faecium*; Estafilococos meticilino resistentes; *Stenotrophomonas* (antes *Xanthomonas*, antes *Pseudomonas*) *maltophilia* y algunas cepas de *Burkholderia* (antes *Pseudomonas*) *cepacia*.

## ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Imipenem tiene actividad in vitro contra un amplio rango de organismos Gram positivos y Gram negativos. Imipenem ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en las infecciones clínicas tratadas con formulaciones intravenosas de Imipenem-Cilastatina sódica siguiendo las indicaciones de la sección MODO DE USO.

### **Aerobios Gram positivos:**

*Enterococcus faecalis* (antes *S. faecalis*)

*Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas productoras de penicilinasa.

*Staphylococcus epidermidis*, incluidas las cepas productoras de penicilinasa.

*Streptococcus agalactiae* (estreptococos Grupo B).

*Streptococcus pneumoniae*.

*Streptococcus pyogenes*.

### **Aerobios Gram-negativos:**

*Acinetobacter* spp.

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Escherichia coli*.

*Gardnerella vaginalis*.

*Haemophilus influenzae*.

*Haemophilus parainfluenzae*.

*Klebsiella* spp.

*Morganella morganii*.

*Proteus vulgaris*.

*Providencia rettgeri*.

*Pseudomonas aeruginosa*.

*Serratia* spp, incluyendo *S. marcescens*.

### **Anaerobios Gram-positivos:**

*Bifidobacterium* spp.

*Clostridium* spp.

*Eubacterium* spp.

*Peptococcus* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

*Propionibacterium* spp.

### **Anaerobios Gram-negativos:**

*Bacteroides* spp, incluyendo el *B. fragilis*.

*Fusobacterium* spp.

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90 por ciento de las siguientes bacterias exhiben una concentración inhibitoria mínima (MIC) in vitro menor o igual que el umbral de sensibilidad para imipenem contra aislamientos de géneros o grupos de organismos similares. Sin embargo, la eficacia de imipenem en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estas bacterias no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

### **Aerobios Gram-positivos:**

*Bacillus* spp.

*Listeria monocytogenes*.

*Nocardia* spp.

*Staphylococcus saprophyticus*.

Estreptococos grupo C.

Estreptococos grupo G

Estreptococos del grupo Viridans.



**Aerobios Gram-negativos:**

*Aeromonas hydrophila.*

*Alcaligenes spp.*

*Capnocytophaga spp.*

*Haemophilus ducreyi.*

*Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo cepas productoras de penicilinasas.

*Pasteurella spp.*

*Providencia stuartii.*

**Anaerobios Gram-negativos:**

*Prevotella bivia.*

*Prevotella disiens.*

*Prevotella melaninogenica.*

*Veillonella spp.*

Los ensayos in vitro muestran que Imipenem actúa sinérgicamente con los antibióticos aminoglucósidos contra algunos casos aislados de *Pseudomonas aeruginosa*.

**Pruebas de susceptibilidad:**

La medida de MIC (concentración inhibitoria mínima) y las concentraciones de compuestos antimicrobianos alcanzados pueden ser apropiadas para dirigir la terapia en algunas infecciones. (Ver la sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** para obtener más información sobre la concentración de del fármaco alcanzada en las zonas del cuerpo infectadas y otras propiedades farmacocinéticas de esta droga antimicrobiana).

Técnicas de dilución:

Los métodos cuantitativos que se utilizan para determinar las CIM proporcionan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de bacterias a los compuestos antimicrobianos. Cada procedimiento utiliza un método estandarizado de dilución (caldo, agar, o microdilución) o equivalente con el polvo de imipenem. Los valores de MIC obtenidos se deben interpretar según los criterios siguientes:

MIC (µg/mL) (dilución)	Diámetro de halo de inhibición en mm (disco de 10 µg)	Interpretación
≤4	≥16	Susceptible
8	14-15	Intermedio
≥16	≤13	Resistente

El informe de "susceptibilidad" indica que el patógeno es probablemente inhibido por concentraciones generalmente alcanzables del compuesto antimicrobiano en sangre.

Un reporte de "Intermedio" indica que el resultado debe ser considerado ambiguo y, si el microorganismo no es completamente susceptible a drogas alternativas, clínicamente factibles, el test debe ser repetido. Esta categoría implica la aplicabilidad clínica posible en sitios corporales donde la droga es concentrada fisiológicamente o en situaciones donde pueda usarse una dosis alta de la droga. Esta categoría también provee una zona de amortiguación que previene pequeños factores técnicos no controlados que pueden causar discrepancias mayores en la interpretación.

Un informe de "Resistente" indica que es poco probable que las concentraciones generalmente alcanzables del compuesto antimicrobiano en sangre sean inhibitorias y por lo tanto se debe seleccionar otra terapia.

Los métodos de prueba estandarizados de la susceptibilidad requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio. El imipenem polvo estándar debería proporcionar los valores siguientes de CIM:

Microorganismo de control	Diámetro de halo de inhibición en mm
E. coli ATCC 25922	26-32
P. aeruginosa ATCC 27853	20-28

#### Técnicas de Difusión:

Los métodos cuantitativos que requieren medidas de diámetros de zona proveen estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de la bacteria a los antimicrobianos. Uno de estos procedimientos estandarizados, que ha sido recomendado para el uso con discos, para evaluar la susceptibilidad de microorganismos a Imipenem usa el disco de 10 µg de Imipenem. La interpretación involucra la correlación del diámetro obtenido en test de disco con la CIM de Imipenem.

Los informes de laboratorio que proveen resultados del ensayo de susceptibilidad de disco simple estándar con disco de 10 µg de imipenem deben ser interpretados de acuerdo a los siguientes criterios:

Diámetro de halo de inhibición en mm	Interpretación
≥16	Susceptible
14-15	Intermedio
≤13	Resistente

La interpretación debe ser similar a la planteada más arriba para los resultados obtenidos usando técnicas de dilución. Los procedimientos de ensayos de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio. El disco de 10 µg de imipenem debe proveer los siguientes diámetros en estas cepas de control de calidad del test de laboratorio:

Microorganismo de control	Diámetro de halo de inhibición en mm
E. coli ATCC 25922	26-32
P. aeruginosa ATCC 27853	20-28

#### Técnicas anaeróbicas:

Para bacterias anaeróbicas, la susceptibilidad a imipenem puede determinarse por el método de referencia de dilución en agar o por otros métodos alternativos de ensayos estandarizados.

Los valores de CIM obtenidos deben ser interpretados de acuerdo al siguiente criterio:

MIC (µg/mL) (dilución)	Interpretación
≤4	Susceptible
8	Intermedio
≥16	Resistente

Al igual que con otras técnicas de susceptibilidad, se deben utilizar microorganismos de control de laboratorio. El polvo estándar de imipenem debe proveer los siguientes valores de CIM:

Ensayo de referencia de dilución en agar:

Microorganismo	CIM (µg/mL)
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0.03–0.12
B. thetaiotaomicron ATCC 29741	0.06–0.25
Eubacterium lentum ATCC 43055	0.25–1.0

Ensayo de referencia de dilución en caldo:

<b>Microorganismo</b>	<b>CIM (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>)</b>
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0,03-0,12
B. thetaiotaomicron ATCC 29741	0.06-0.25
Eubacterium lentum ATCC 43055	0.12-0.5

## **FARMACOCINÉTICA:**

### **Adultos – administración I.V.**

La infusión intravenosa de imipenem/cilastatina sódica de más de 20 minutos da lugar a picos de niveles plasmáticos de imipenem en un rango de 14 a 24  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para la dosis de 250 mg, de 21 a 58  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para la dosis de 500 mg, y de 41 a 83  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para la dosis de 1000 mg. En estas dosis, los niveles plasmáticos del imipenem declinan por debajo de 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en menos de 4 a 6 horas. Los picos de niveles plasmáticos de cilastatina bajo las mismas condiciones están en un rango de 15 a 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para la dosis de 250 mg, en un rango de 31 a 49  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para la dosis de 500 mg, y en un rango de 56 a 88  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para la dosis de 1000 mg.

Distribución: La unión del imipenem a las proteínas séricas humanas es aproximadamente del 20% y la de la cilastatina es aproximadamente del 40%. Se ha demostrado que el imipenem penetra en los tejidos humanos, incluidos el humor vítreo, el humor acuoso, los pulmones, el líquido peritoneal, el LCR, los huesos, el líquido intersticial, la piel y la fascia. Como no existen estudios adecuados y bien controlados del tratamiento con imipenem en estos sitios corporales adicionales, se desconoce la importancia clínica de estos datos de concentración tisular.

Después de una dosis de 1 g de Imipemen/cilastatina sódica fueron medidos los siguientes niveles promedio del imipenem (generalmente 1 hora post-dosis excepto que se indique otra cosa) en los tejidos y los líquidos enumerados:

<b>Tejidos o líquidos</b>	<b>N</b>	<b>Nivel de Imipenem <math>\mu\text{g}/\text{ml}</math> o <math>\mu\text{g}/\text{g}</math></b>	<b>Rango</b>
Humor vítreo	3	3,4 (3,5 horas post-dosis)	2,88-3,6
Humor acuoso	5	2,99 (2 horas post-dosis)	2,4-3,9
Tejido pulmonar	8	5,6 (punto medio)	3,5-15,5
Espuito	1	2,1	--
Pleural	1	22,0	--
Peritoneal	12	23,9 S.D.5,3 (2 horas post-dosis)	--
Bilis	2	5,3 (2,25 horas post-dosis)	4,6 a 6,0
LCR (Desinflamado)	5	1,0 (4 horas post-dosis)	0,26-2,0
LCR (Inflamado )	7	2,6 (2 horas post-dosis)	0,5-5,5
Trompas de Falopio	1	13,6	--
Endometrio	1	11,1	--
Miometrio	1	5,0	--
Hueso	10	2,6	0,4-5,4
Líquido intersticial	12	16,4	10,0-22,6
Piel	12	4,4	N/A
Fascia	12	4,4	N/A

Metabolismo: el imipenem, cuando se administra solo, se metaboliza en los riñones por la deshidropeptidasa I, lo que produce niveles relativamente bajos en orina. La cilastatina sódica, un inhibidor de esta enzima, previene eficazmente el metabolismo de imipenem de modo que cuando se administran imipenem y cilastatina sódica de forma concomitante, se alcanzan adecuados niveles antibacterianos de imipenem en la orina.

**Eliminación:** la vida media plasmática de cada componente es de aproximadamente 1 hora. Aproximadamente el 70% del imipenem administrado se recupera en la orina dentro de las 10 horas, luego de las cuales no se detecta más excreción urinaria. Las concentraciones de imipenem en orina superiores a 10 mcg / ml se pueden mantener hasta 8 horas con imipenem/ cilastatina sódica a la dosis de 500 mg.

Aproximadamente el 70% de la dosis de cilastatina sódica se recupera en la orina dentro de las 10 horas posteriores a la administración. Imipenem-cilastatina sódica es hemodializable.

No se observa acumulación de imipenem / cilastatina en plasma u orina con los regímenes administrados tan frecuentemente como cada 6 horas en pacientes con función renal normal.

#### Poblaciones especiales:

##### *Pacientes geriátricos*

En voluntarios ancianos sanos (de 65 a 75 años con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina administrada por vía intravenosa por más de 20 minutos son consistentes con los esperados en sujetos con insuficiencia renal leve para los que no se considera necesaria una alteración de la dosis. Las semividas plasmáticas medias de imipenem y cilastatina son  $91 \pm 7$  minutos y  $69 \pm 15$  minutos, respectivamente. La administración de dosis múltiples no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de imipenem o cilastatina, y no se observa acumulación de imipenem / cilastatina.

##### *Pacientes pediátricos*

Dosis de 25 mg / kg / dosis en pacientes de 3 meses a <3 años y de 15 mg / kg / dosis en pacientes 3-12 años de edad se asociaron con concentraciones plasmáticas mínimas medias de imipenem de  $1,1 \pm 0,4$  mcg / ml y  $0,6 \pm 0,2$  mcg / ml después de múltiples infusiones de 60 minutos, respectivamente; en la orina las concentraciones mínimas de imipenem superaron los 10 mcg / ml para ambas dosis. Estas dosis han proporcionado concentraciones adecuadas en plasma y orina para el tratamiento de infecciones que no sean de SNC.

En un estudio de rango de dosis de bebés prematuros más pequeños (670-1,890 g) en la primera semana de vida, una dosis de la infusión de 20 mg / kg cada 12 h durante 15-30 minutos se asoció con picos de concentraciones medios y mínimos de imipenem plasmático de 43 mcg / ml y 1,7 mcg / ml después de múltiples dosis, respectivamente. Sin embargo, puede ocurrir moderada acumulación de cilastatina en recién nacidos después de múltiples dosis de imipenem/cilastatina. La seguridad de esta acumulación se desconoce.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION:**

### Adultos

Las dosis recomendadas de IMIPENEM CELTYC corresponden a la cantidad de imipenem que será administrada. Una cantidad equivalente de Cilastatina sódica también está presente en la solución. Estas dosis deben usarse en pacientes con depuración de creatinina mayor o igual a 90 mL/min.

En pacientes con depuración de creatinina menor a 90 mL/min debe reducirse la dosis.

Una dosis de 500 mg debe ser administrada en infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos. Una dosis de 1000 mg debe ser infundida durante 40 a 60 minutos. En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la velocidad de infusión debe ser disminuida.

Se recomienda una dosis diaria total no mayor a 4 g/día.

### Dosis en pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con una depuración de la creatinina menor a 90 ml/min requieren una reducción de la dosis de IMIPENEM CELTYC según se indica en la Tabla. El nivel sérico de creatinina debería reflejar un equilibrio de la función renal. Use el método de Cockcroft-Gault que se describe a continuación para calcular la depuración de la creatinina:

Varones:  $\frac{(\text{peso en kg}) \times (140 \text{ edad en años})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}} \times (0,85)$  x (valor calculado para varones)

Mujeres:

**Tabla: Dosis de IMIPENEM CELTYC para pacientes adultos en distintos grupos de función renal según la depuración estimada de la creatinina (CLcr)**

	Depuración de creatinina (mL/min)			
	Mayor o igual a 90	Menor que 90 a mayor o igual a 60	Menor que 60 a mayor o igual a 30	Menor que 30 a mayor o igual a 15
<b>Dosis de IMIPENEM CELTYC *,+</b> Si hay una sospecha o una confirmación de que la infección fue causada por una especie bacteriana susceptible:	500 mg cada 6 horas	400 mg cada 6 horas	300 mg cada 6 horas	200 mg cada 6 horas
	<b>0</b>			
	1000 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 8 horas	500 mg cada 12 horas
<b>Dosis de IMIPENEM CELTYC *,+</b> Si hay una sospecha o una confirmación de que la infección fue causada por una especie bacteriana con susceptibilidad intermedia	1000 mg cada 6 horas	750 mg cada 8 horas	500 mg cada 6 horas	500 mg cada 12 horas

\* Administre dosis menores o iguales a 500 mg por infusión intravenosa durante 20 a 30 minutos.

† Administre dosis mayores que 500 mg por infusión intravenosa durante 40 a 60 minutos. En pacientes que presentan náuseas durante la infusión, puede reducirse la velocidad de la infusión.

Los pacientes cuya depuración de creatinina es menor que 30 a mayor o igual a 15 ml/min tienen un mayor riesgo de presentar convulsiones. Los pacientes con una depuración de creatinina menor que 15 ml/min no deberían recibir IMIPENEM CELTYC a menos que se inicie una hemodiálisis dentro de las 48 horas posteriores a la administración. No hay información suficiente para recomendar el uso de IMIPENEM CELTYC en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

#### Dosificación en pacientes con hemodiálisis

Cuando se somete a tratamiento a pacientes con clearances de creatinina de  $\leq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> que se encuentren en hemodiálisis, usar las recomendaciones de dosis para pacientes con clearances de creatinina de 6-20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. (Ver Esquema de dosis intravenosa reducida en adultos con insuficiencia renal y/o peso corporal <70 kg). Tanto imipenem como cilastatina se eliminan de la circulación sistémica durante la hemodiálisis. Los pacientes deberán ser tratados con IMIPENEM CELTYC después de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas a partir de la última sesión de hemodiálisis. Los pacientes dializados, especialmente aquellos con historia de enfermedades del SNC, deberán ser monitoreados cuidadosamente; para los pacientes bajo hemodiálisis, IMIPENEM CELTYC está indicado solo cuando los beneficios superan el riesgo potencial de convulsiones

### Pacientes pediátricos

IMIPENEM CELTYC no está recomendado en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones.

IMIPENEM CELTYC tampoco está recomendado en pacientes pediátricos <30 kg con función renal deteriorada, ya que no hay datos disponibles.

Basados en estudios en adultos, la dosis diaria máxima en niños no debería superar 4 g/día.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos para infecciones que no sean del SNC son:

<b>Edad</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Frecuencia (horas)</b>
Mayor o igual a 3 meses	15-25 mg/kg	Cada 6 horas
<b>Menor o igual a 3 meses (peso mayor o igual a 1500 g)</b>		
4 semanas a 3 meses	25 mg/kg	Cada 6 horas
1 a 4 semanas	25 mg/kg	Cada 8 horas
Menos de 1 semana	25 mg/kg	Cada 12 horas

### **PREPARACION DE LA SOLUCION**

Agregar aproximadamente 10 mL de solución fisiológica dentro del vial de IMIPENEM CELTYC. Agitar bien y transferir la suspensión resultante al contenedor con 100 mL de solución fisiológica. Repetir con una dosis adicional de 10 mL de solución fisiológica para asegurar una completa transferencia del contenido del vial a la solución para infusión. La mezcla resultante luego debe ser agitada hasta que se torne clara. Para la reconstitución y administración, debe emplearse una técnica aséptica convencional. **ADVERTENCIA: NO APLICAR DIRECTAMENTE LA SUSPENSION PREPARADA. EL CONTENIDO DEL FRASCO AMPOLLA SE DEBE SOLUBILIZAR EN 100 ML DE SOLUCIÓN FISIOLÓGICA ANTES DE LA ADMINISTRACION.**

No mezclar con otras sustancias en el mismo recipiente. La reconstitución y dilución con solución fisiológica debe ser realizada inmediatamente antes de la infusión.

### **CONTRAINDICACIONES:**

IMIPENEM CELTYC está contraindicado en los pacientes que han demostrado hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

### **ADVERTENCIAS:**

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han informado reacciones (anafílicas) de hipersensibilidad serias u ocasionalmente fatales en pacientes que recibían terapia con betalactámicos. Estas reacciones son mas probables que ocurran en personas con antecedentes de sensibilidad a alergenios múltiples.

Ha habido informes sobre pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones severas de la hipersensibilidad cuando son tratados con otro betalactámico. Antes de iniciar terapia con IMIPENEM CELTYC, se debe hacer una investigación cuidadosa referente a reacciones anteriores de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, a otros betalactámicos y a otros alergenios. Si ocurre una reacción alérgica, IMIPENEM CELTYC debe ser discontinuado.

Las reacciones anafilácticas severas requieren tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina.



También puede indicarse oxígeno, esteroides por vía intravenosa y manejo de las vías aéreas, incluyendo la intubación.

### **Potencial de convulsiones**

Se han informado convulsiones y otras experiencias adversas relacionadas con el SNC, como estado de confusión y actividad mioclónica, durante el tratamiento con imipenem, especialmente cuando se administra una dosis mayor a la recomendada. Estas experiencias se han observado con más frecuencia en pacientes con trastornos del SNC (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o insuficiencia renal. Sin embargo, se han informado experiencias adversas relacionadas con el SNC en pacientes que no presentaban insuficiencia renal o trastornos del SNC subyacentes confirmados o documentados.

En pacientes con trastornos convulsivos confirmados, debe continuarse el tratamiento anticonvulsivo. Si el paciente presenta temblores focales, mioclonías o convulsiones, se debe realizar una evaluación neurológica del paciente, administrarle un tratamiento anticonvulsivo si aún no se lo recibe y volver a evaluar la dosis de imipenem para determinar si se debe reducir la dosis del fármaco antibacteriano o suspender el tratamiento.

### **Aumento del potencial de convulsiones a causa de la interacción con el ácido valproico**

Los informes de caso publicados han demostrado que la administración concomitante de carbapenémicos, incluido imipenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico produce una reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden disminuir por debajo del intervalo terapéutico como resultado de esta interacción y, en consecuencia, aumentar el riesgo de crisis epilépticas. Aumentar la dosis de ácido valproico o divalproex sódico podría no ser suficiente para contrarrestar esta interacción. En general, no se recomienda el uso concomitante de imipenem y ácido valproico/divalproex sódico. Debe considerarse el uso de antibacterianos distintos de los carbapenémicos para tratar infecciones en pacientes con convulsiones bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesario administrar IMIPENEM CELTYC, debe considerarse la administración de un tratamiento anticonvulsivo complementario. Se insta a seguir estrictamente las dosis recomendadas y los esquemas posológicos, especialmente en pacientes con factores que los predisponen a la actividad convulsiva.

### **Diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD)**

Se han informado casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido imipenem, y la gravedad puede ser de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que produce un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD.

Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad, dado que estas infecciones pueden ser refractarias al tratamiento antimicrobiano y pueden requerir una colectomía. Debe considerarse la posibilidad de que los pacientes tengan DACD si presentan diarrea después de la administración de un fármaco antibacteriano. Es necesario estudiar la historia clínica con cuidado, ya que se ha informado que la DACD se presenta más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si hay una sospecha o una confirmación de DACD, posiblemente deba suspenderse el tratamiento en curso con el fármaco antibacteriano no dirigido contra *C. difficile*. Se debe iniciar un control adecuado de líquidos y electrolitos, administrar un suplemento de proteínas y un tratamiento farmacológico antibacteriano para *C. difficile*, y hacer una evaluación quirúrgica, según la indicación clínica.

### **Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco**

Al igual que con otros medicamentos antibacterianos, el uso prolongado de IMIPENEM CELTYC puede provocar un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Es esencial repetir la evaluación del estado del paciente. Si se produce una superinfección durante el tratamiento, deben tomarse medidas adecuadas.

Es poco probable que recetar IMIPENEM CELTYC en ausencia de una sospecha fuerte o una confirmación de infección bacteriana o una indicación profiláctica proporcione un beneficio para el paciente y aumenta el riesgo de que desarrolle bacterias resistentes al fármaco.

## **PRECAUCIONES**

### **Pruebas de laboratorio**

Durante el tratamiento prolongado está altamente recomendada la evaluación periódica de la función de los sistemas de órganos, incluyendo renal, hepático y hematopoyético.

### **Interacciones Medicamentosas**

Convulsiones generalizadas han sido reportadas en pacientes que reciben ganciclovir e imipenem. Estas drogas no deben ser usadas concomitantemente a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Debido a que la administración concomitante de imipenem y probenecid resulta en apenas un mínimo aumento en las concentraciones plasmáticas y semivida de imipenem, no se recomienda que probenecid sea administrado con IMIPENEM CELTYC.

Los reportes en la literatura han demostrado que la administración conjunta de carbapenémicos, incluidos imipenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico, resulta en la reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico puede descender por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, por lo tanto, aumenta el riesgo de surgimiento inmediato de convulsiones. Aunque el mecanismo de interacción es desconocido, los datos de estudios in vitro y en animales sugieren que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido de ácido valproico (VPA-g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo las concentraciones séricas de ácido valproico.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

No se realizaron estudios a largo de plazo en animales para evaluar el potencial de carcinogénesis de imipenem/cilastatina. Los estudios de toxicidad genética fueron realizados en una variedad de ensayos bacterianos y de mamíferos in vitro e in vivo. Los ensayos generales fueron: ensayos de mutagénesis de células de mamíferos V79 (imipenem/cilastatina sódica sola e imipenem solo), test de Ames (cilastatina sódica sola y Imipenem solo), ensayos de síntesis de ADN no programada (imipenem/cilastatina sódica) y test de citogénesis en ratones in vivo (imipenem/cilastatina sódica). Ninguno de estos ensayos mostro evidencias de alteraciones genéticas.

Los ensayos de reproducción en ratas macho y hembras fueron realizados con imipenem/cilastatina sódica a dosis intravenosas de hasta 80 mg/kg/día y a una dosis subcutánea de 320 mg/kg/día, aproximadamente igual a la dosis humana recomendada más alta de la formulación intravenosa (sobre la base del área superficial corporal en mg/m<sup>2</sup>).

**Embarazo:** categoría C. No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. IMIPENEM CELTYC debe ser usado durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial de la madre y el feto.

Los estudios de toxicidad durante el desarrollo con imipenem y cilastatina sódica (solos o en combinación). administrado a monos, conejos, ratas y ratones no reveló evidencia de teratogenicidad. Imipenem fue administrado por vía intravenosa a conejos y ratas en dosis de hasta 60 y 900 mg / kg / día, respectivamente, hasta aproximadamente 0,4 y 2,9 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos, basado en la superficie corporal. Se administró cilastatina sódica por vía intravenosa a conejos en dosis superiores hasta 300 mg / kg / día y en ratas por vía subcutánea en dosis de hasta 1000 mg / kg / día, hasta aproximadamente 1,9 y 3,2 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos, según área superficial del cuerpo. Se administró imipenem-cilastatina sódica por vía intravenosa en dosis de hasta 80 mg / kg / día y por vía subcutánea en dosis de hasta 320 mg / kg / día a ratones y ratas (la dosis más alta es aproximadamente igual a la dosis diaria humana más alta recomendada en función del área de superficie corporal).

Dosis intravenosas de imipenem-cilastatina sódica de aproximadamente 100 mg / kg / día (0,6 veces el máximo recomendado dosis diaria humana, basada en el área de superficie corporal) administradas a monas cynomolgus preñadas a una velocidad de infusión que imita el uso clínico en humanos no se asoció con teratogenicidad, pero hubo un aumento de la pérdida embrionaria en relación con los



controles. Sin embargo, una dosis de imipenem-cilastatina de 40 mg / kg administrada a monas cynomolgus preñadas por inyección intravenosa en bolo causó una toxicidad materna significativa incluyendo muerte y pérdida embriofetal.

No se observaron efectos adversos en el feto ni en la lactancia cuando se administró imipenem-cilastatina sódica administrado por vía subcutánea a ratas al final de la gestación en dosis de hasta 320 mg / kg / día, aproximadamente igual a la dosis humana más alta recomendada (basada en el área de superficie corporal). Aunque se observó una ligera una disminución en el peso corporal fetal vivo con la dosis alta, no hubo efectos adversos en el feto, viabilidad, crecimiento o desarrollo posnatal de las crías.

### **Lactancia**

**Se** desconoce si imipenem/cilastatina sódica es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche humana, se debe tener cuidado cuando se administra IMIPENEM CELTYC en una mujer en periodo de lactancia.

### **Uso pediátrico**

El uso de Imipenem / cilastatina sódica en pacientes pediátricos está respaldado por pruebas de ensayos adecuados y bien controlados en adultos y estudios clínicos en pacientes pediátricos.

IMIPENEM CELTYC no se recomienda en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones.

IMIPENEM CELTYC no está recomendado en pacientes pediátricos de menos de 30 kg con insuficiencia renal, ya que no hay datos disponibles.

### **Uso geriátrico**

En estudios clínicos y postcomercialización, se reportan datos de aproximadamente 800 pacientes de 65 años o más, incluyendo aproximadamente 300 pacientes que tenían 75 años o más.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y jóvenes.

Se sabe que esta droga se excreta principalmente por el riñón, pero el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de tener función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (Ver FARMACOLOGIA CLINICA, Adultos). Es necesario el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal (ver DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION, Esquema intravenoso reducido para adultos con función renal deteriorada y/o peso corporal < 70 kg).

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Imipenem/cilastatina generalmente es bien tolerado. La mayoría de los 1723 pacientes tratados en ensayos clínicos estaban gravemente enfermos y tenían muchos antecedentes de enfermedades y deterioros fisiológicos, siendo difícil determinar la relación causal de las experiencias adversas a la terapia.

#### **Reacciones adversas locales**

Las reacciones clínicas adversas locales que se reportaron como posibles, probables o definitivamente relacionadas a la terapia fueron:

- Flebitis/tromboflebitis: 3,1%
- Dolor en el sitio de la inyección: 0,7%
- Eritema en el sitio de la inyección: 0,2%
- Induración de las venas: 0,2%
- Infección en la vena infundida: 0,1%

### **Reacciones adversas sistémicas**

Las reacciones clínicas adversas sistémicas más frecuentes reportadas que fueron clasificadas como posibles, probables o definitivamente relacionadas con imipenem-cilastatina fueron: náuseas (2%), diarrea (1,8%), vómitos (1,5%), sarpullido (0,9%), fiebre (0,5%), hipotensión (0,4%), convulsiones (0,4% - ver PRECAUCIONES), mareos (0,3%), prurito (0,3%), urticaria (0,2%) y somnolencia (0,2%).

Las reacciones clínicas sistémicas adversas adicionales reportadas como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el fármaco que ocurrieron en menos del 0,2% de los pacientes o fueron reportadas desde que la droga fue comercializada, se enumeran dentro de cada sistema de órganos en orden de severidad decreciente.

Gastrointestinal: colitis pseudomembranosa (el inicio de los síntomas de la colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano, ver PRECAUCIONES), colitis hemorrágica, hepatitis (incluyendo hepatitis fulminante), insuficiencia hepática, ictericia, gastroenteritis, dolor abdominal, glositis, hipertrofia papilar de la lengua, manchas en los dientes y/o la lengua, acidez, dolor faríngeo, aumento de la salivación.

Hematológicas: pancitopenia, depresión de la médula ósea, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia hemolítica.

Sistema Nervioso Central: encefalopatía, temblor, confusión, mioclonos, parestesia, vértigo, dolor de cabeza, trastornos psíquicos incluyendo alucinaciones, disquinesia, agitación.

Sentidos especiales: pérdida auditiva, tinnitus, alteración del gusto.

Respiratorio: molestias en el pecho, disnea, hiperventilación, dolor en la columna dorsal.

Cardiovascular: palpitaciones, taquicardia.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema angioneurótico, rubor, cianosis, hiperhidrosis, cambios en la textura de la piel, candidiasis, prurito vulvar.

Corporales en general: poliartralgia, astenia/debilidad.

Renal: oliguria/anuria, poliuria.

### **Cambios adversos en el laboratorio**

Durante los estudios clínicos o desde que la droga se comercializa se han reportado cambios clínicos adversos sin considerar relación a la droga:

- Hepáticos: aumento de la ALT (SGPT), AST (SGOT), fosfatasa alcalina, bilirrubina y LDH.
- Hematológicos: aumento de eosinófilos, test de Coombs positivo, aumento del recuento de glóbulos blancos, aumento de las plaquetas, disminución de la hemoglobina y el hematocrito, agranulocitosis, aumento de los basófilos.
- Electrolitos: reducción del sodio sérico, aumento del potasio, aumento del cloro.
- Renal: aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento de la creatinina.
- Análisis de orina: presencia de proteínas, glóbulos rojos, glóbulos blancos, cilindros, bilirrubina y urobilinógeno.

### **Pacientes pediátricos**

En estudios de 178 pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de edad, se observaron las siguientes reacciones adversas:

Experiencias clínicas adversas más frecuentes independientemente de la relación con la droga  
(Incidencia en pacientes >1%)

Efectos adversos	Número de pacientes (%)
<i>Sistema digestivo</i>	
Diarrea	7* (3,9)
Gastroenteritis	2 (1,1)
Vómitos	2* (1,1)
<i>Piel</i>	
Sarpullido	4 (2,2)
Irritación, sitio intravenoso	2 (1,1)
<i>Sistema Urogenital</i>	
Decoloración de la orina	2 (1,1)
<i>Sistema cardiovascular</i>	
Flebitis	4 (2,2)
*Un paciente presentó vómitos y diarreas y se cuenta en ambos	

En estudios de 135 pacientes (recién nacidos a 3 meses de edad), se observaron los siguientes eventos adversos:

Experiencias clínicas adversas más frecuentes independientemente de la relación con la droga  
(Incidencia en pacientes >1%)

Efectos Adversos	Número de pacientes (%)
<i>Sistema digestivo</i>	
Diarrea	4 (3,0%)
Candidiasis Oral	2 (1,5%)
<i>Piel</i>	
Sarpullido	2 (1,5%)
<i>Sistema Urogenital</i>	
Oliguria/anuria	3 (2,2%)
<i>Sistema Cardiovascular</i>	
Taquicardia	2 (1,5%)
<i>Sistema nervioso</i>	
Convulsiones	8 (5,9%)

### **Cambios adversos de laboratorio**

Los siguientes cambios adversos de laboratorio se informaron en estudios de 178 pacientes pediátricos a los 3 meses de edad: aumento de AST (SGOT), disminución de hemoglobina / hematocrito, aumento de plaquetas, aumento de eosinófilos, aumento de ALT (SGPT), aumento de proteína en orina, disminución de neutrófilos.

Los siguientes cambios adversos de laboratorio se informaron en estudios de 135 pacientes (recién nacidos hasta 3 meses de edad): aumento de eosinófilos, aumento de AST (SGPT), aumento de creatinina sérica, aumento / disminución de recuento de plaquetas, aumento / disminución de bilirrubina, aumento de ALT (SGPT), aumento de fosfatasa alcalina, aumento / disminución del hematocrito.

### **Experiencias post-comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de imipenem/cilastatina sódica. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a las drogas.

Gastrointestinales	Hepatitis (incluida hepatitis fulminante)
	Falla hepática
	Ictericia
	Manchas de dientes y / o lengua.
Hematológicas	Pancitopenia
	Depresión de la médula ósea
	Trombocitopenia
	Neutropenia
	Leucopenia
	Anemia hemolítica
SNC	Temblor
	Trastornos psíquicos, incluidas alucinaciones
	Diskinesia
	Agitación
Sentidos especiales	Distorsión del gusto
Piel	Síndrome de Stevens-Johnson
	Necrólisis epidérmica tóxica
Cuerpo como un todo	Fiebre por drogas
Renal	Insuficiencia renal aguda
	Decoloración de la orina

### Cambios adversos de laboratorio

Los cambios de laboratorio adversos informados desde que se comercializó el medicamento fueron: Hematológico: agranulocitosis.

### **SOBREDOSIS:**

#### **Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:**

Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 min. luego del C.A.), hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

- **Hospital Gral. De Niños Dr. R. Gutiérrez Tel: (011) 4962-2247/6666;**
- **Hospital Nacional Prof. A. Posadas Tel: (011) 4658-7777, 4654-6648.**

## **CONSERVACIÓN, COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD**

### Antes de la reconstitución:

El polvo seco debe conservarse a una temperatura ambiente inferior a 25°C.

### Soluciones reconstituidas:

Las soluciones de IMIPENEM CELTYC son de incoloras a amarillentas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto. La reconstitución y dilución con solución fisiológica debe ser realizada inmediatamente antes de la infusión.

## **PRESENTACIONES**

Cajas conteniendo 25 y 50 frascos ampollas, ambas de uso hospitalario exclusivo.

**Mantener este y todos los medicamentos alejados del alcance de los niños.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado y acondicionado en Carlos Villate 5271, Munro, Pcia. de Bs. As.

## **LABORATORIOS CELTYC S.A.**

Guardia Vieja 996, Hurlingham, Pcia. de Bs. As.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

(N° de versión)



HIMITIAN Augusto Javier  
CUIL 20246940593



BLEJMAN Eugenio Alberto  
CUIL 24149959706



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

*Proyecto de rótulo primario:*

**IMIPENEM CELTYC**

IMIPENEM CILASTATINA

POLVO PARA INYECTABLE - USO ENDOVENOSO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Cada frasco ampolla contiene: IMIPENEM (como monohidrato) 500 mg; CILASTATINA (como sal sódica) 500 mg; excipiente c.s.

**Lote:**

**Vencimiento:**

DILUIR SEGÚN INDICACIONES DEL PROSPECTO ANTES DE APLICAR.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

LABORATORIO CELTYC S.A.



HIMITIAN Augusto Javier  
CUIL 20246940593



BLEJMAN Eugenio Alberto  
CUIL 24149959706



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 27 DE MAYO DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 3646**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59454**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO CELTYC S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7513

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: IMIPENEM CELTYC

Nombre Genérico (IFA/s): CILASTATINA - IMIPENEM

Concentración: 500 mg - 500 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

CILASTATINA 500 mg COMO CILASTATINA SODICA 586 mg - IMIPENEM 500 mg COMO IMIPENEM MONOHIDRATO 573 mg
--

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

BICARBONATO DE SODIO 21 mg
----------------------------

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE: IMIPENEM (COMO MONOHIDRATO) 500 MG. CILASTATINA (COMO SAL SÓDICA) 500 MG.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 25 FRASCOS AMPOLLAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CAJA CONTENIENDO 50 FRASCOS AMPOLLAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: IMIPENEM CELTYC POLVO PARA INYECTABLE ES COMPATIBLE CON SOLUCIÓN FISIOLÓGICA. LA RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





DEBE SER REALIZADA INMEDIATAMENTE ANTES DE LA INFUSIÓN.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J01DH51

Acción terapéutica: Antibiótico betalactámico de amplio espectro.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: INDICACIONES IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de las infecciones serias causadas por cepas susceptibles de los microorganismos nombrados en las condiciones enumeradas a continuación: Infecciones del tracto respiratorio inferior IMIPENEM CELTYC para uso intravenoso está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por cepas susceptibles de *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinas), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp. y *Serratia marcescens*. Infecciones urinarias (con y sin complicaciones) IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones urinarias (con y sin complicaciones) causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinas), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* y *Pseudomonas aeruginosa*. Infecciones intraabdominales IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinas), *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., que incluyen *B. fragilis*, y *Fusobacterium* spp. Infecciones ginecológicas IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones ginecológicas causadas por cepas susceptibles de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas productoras de penicilinas), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., y *Bacteroides* spp., que incluyen *B. fragilis*. Septicemia bacteriana IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de la septicemia bacteriana causada por cepas susceptibles de

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (cepas aisladas productoras de penicilinas), Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp. y Bacteroides spp., que incluyen B. fragilis. Infecciones de los huesos y las articulaciones IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones de los huesos y las articulaciones causadas por cepas susceptibles de Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (cepas aisladas productoras de penicilinas), Staphylococcus epidermidis y Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa. Infecciones cutáneas y de la estructura cutánea IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de infecciones cutáneas y de la estructura cutánea causadas por cepas susceptibles de Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (cepas aisladas productoras de penicilinas), Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., que incluyen B. fragilis, y Fusobacterium spp. Endocarditis IMIPENEM CELTYC está indicado para el tratamiento de la endocarditis causada por cepas susceptibles de Staphylococcus aureus (cepas aisladas productoras de penicilinas). Limitaciones de uso •

IMIPENEM CELTYC no está indicada para pacientes con meningitis porque no se ha determinado la seguridad y la eficacia en esa población. • No se recomienda el uso de IMIPENEM CELTYC en pacientes pediátricos con infecciones del SNC por el riesgo de que presenten convulsiones • No se recomienda el uso de IMIPENEM CELTYC en pacientes pediátricos que pesan menos de 30 kg y presentan insuficiencia renal, dado que no hay datos disponibles al respecto. •

Se recomienda la evaluación periódica de las funciones de los sistemas orgánicos, incluidas las renales, hepáticas y hematopoyéticas, durante la terapia prolongada.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO FABRA S.A.	DISP. 2018-2081	CARLOS VILLATE 5271	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO FABRA S.A.	DISP. 2018-2081	CARLOS VILLATE 5271	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO FABRA S.A.	DISP. 2018-2081	CARLOS VILLATE 5271	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000235-20-7



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA