



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

**7013**

BUENOS AIRES,

02 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004337-15-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto IMISTATIN / IMIPENEM MONOHIDRATO EQUIVALENTE A IMIPENEM ANHIDRO - CILASTATINA SÓDICA EQUIVALENTE A CILASTATINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAVENOSO, IMIPENEM MONOHIDRATO EQUIVALENTE A IMIPENEM ANHIDRO 500 mg - CILASTATINA SÓDICA EQUIVALENTE A CILASTATINA 500 mg, autorizado por el Certificado N° 45.178.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 7013**

Que a fojas 414 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 294 a 295, 326 a 327 y 358 a 359, prospectos de fojas 296 a 325, 328 a 357 y 360 a 389, e información para el paciente de fojas 390 a 397, 398 a 405 y 406 a 413, desglosando de fojas 294 a 295, 296 a 325 y 390 a 397, para la Especialidad Medicinal denominada **IMISTATIN / IMIPENEM MONOHIDRATO EQUIVALENTE A IMIPENEM ANHIDRO - CILASTATINA SÓDICA EQUIVALENTE A CILASTATINA**, forma farmacéutica y concentración: **INYECTABLE INTRAVENOSO, IMIPENEM MONOHIDRATO EQUIVALENTE A IMIPENEM ANHIDRO 500 mg - CILASTATINA SÓDICA EQUIVALENTE A CILASTATINA 500 mg**, propiedad de la firma **LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado

Rp  
f  
J N O



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7013

N° 45.178 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

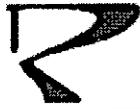
Expediente N° 1-0047-0000-004337-15-2

DISPOSICIÓN N°

nc

7013

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Laboratorios  
RICHMOND

02 SEP 2015 7013



IMISTATIN®

## PROYECTO DE ROTULO

**IMISTATIN®**  
**IMIPENEM MONOHIDRATO, EQUIVALENTE A ANHIDRO 500 mg**  
**CILASTATINA SÓDICA, EQUIVALENTE A CILASTATINA 500 mg**  
**Inyectable intravenoso**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla con la droga contiene:

Imipenem monohidrato, equivalente a Imipenem anhidro 500 mg  
Cilastatina sódica, equivalente a Cilastatina ácida 500 mg  
Bicarbonato de sodio 20mg

### PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 30ml

### POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

### CONSERVACION

Debe almacenarse a una temperatura menor a 30°C

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO Nº 45.178**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:  
Laboratorios Fabra S.A.  
Instituto biológico contemporáneo S.A.  
Klonal S.R.L.

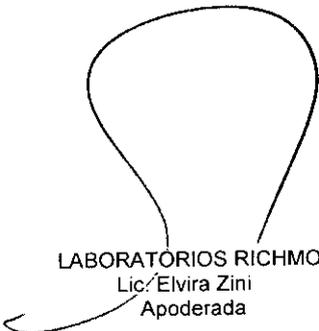
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

**Nota:** Igual texto para las presentaciones de 1 frasco ampolla de 125ml



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

2



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

## PROYECTO DE PROSPECTO

**IMISTATIN®**  
**IMIPENEM MONOHIDRATO, EQUIVALENTE A ANHIDRO 500 mg**  
**CILASTATINA SÓDICA, EQUIVALENTE A CILASTATINA 500 mg**  
**Inyectable intravenoso**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla con la droga contiene:

Imipenem monohidrato, equivalente a Imipenem anhidro 500 mg  
Cilastatina sódica, equivalente a Cilastatina ácida 500 mg  
Bicarbonato de sodio 20mg

### ACCION TERAPÉUTICA

Antibiótico de uso sistémico del grupo de los carbapenem.  
Código ATC: J01DH51

### INDICACIONES

Imistatin® está indicado para el tratamiento de las infecciones serias causadas por cepas extrañas de los microorganismos nombrados en las condiciones enumeradas a continuación:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior: *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas), especies de *Acinetobacter*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Klebsiella species*, *Serratia marcescens*
- Infecciones del tracto urinario (complicadas o no complicadas): *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas)\*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Providencia rettgeri*\*, *Pseudomonas aeruginosa*

3

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

• Infecciones intra-abdominales: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas)\*, *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*\*, especies de *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Bifidobacterium*, especies de *Clostridium*, especies de *Eubacterium*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus*, especies de *Propionibacterium*\*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. fragilis*, especies de *Fusobacterium*

• Infecciones ginecológicas: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas)\*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococo Grupo B), especies de *Enterobacter*\*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, especies de *Klebsiella* \*, especies de *Proteus*, especies de *Bifidobacterium*\*, especies de *Peptococcus*\*, especies de *Peptostreptococcus*, especies de *Propionibacterium*\*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. fragilis*\*

• Septicemia bacteriana. *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas), especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Serratia*\*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. fragilis*\*

• Infecciones oseas y de las articulaciones: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas), *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*

• Infecciones de la piel y de estructuras de la piel: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas), *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Acinetobacter*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*\*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Serratia*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. fragilis*, *Fusobacterium species*\*

• Endocarditis: *Staphylococcus aureus* (cepas productoras de penicilinasas)

• Infecciones polimicrobianas: Imipenem/Cilastatina está indicado para las infecciones polimicrobianas incluyendo aquellas en las que uno de los organismos causantes es: *S. pneumoniae* (neumonía, septicemia), *S. pyogenes* (piel y estructuras de la piel), o *S. aureus* no productores de penicilinasas. Sin embargo, las infecciones monobacterianas dadas por estos

microorganismos son usualmente tratadas con antibióticos de espectro reducido como es la penicilina G.

\*La eficacia para este organismo en este sistema de órganos fue estudiado en menos de 10 infecciones.

Imipenem/Cilastatina no está indicada en pacientes con meningitis debido a que la seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Debido a su amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram positivas y Gram negativas, Imistatin® es útil para el tratamiento de infecciones mixtas y como terapia presuntiva antes de la identificación de los organismos causales.

Aunque la mejoría clínica se ha observado en pacientes con fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica, e infecciones del tracto respiratorio inferior causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, no ha sido necesariamente alcanzada la erradicación bacteriana.

Al igual que con otros antibióticos beta-lactámicos, algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden desarrollar resistencia con rapidez durante el tratamiento con Imistatin®. Durante el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, las pruebas de sensibilidad periódica debe hacerse cuando sea clínicamente apropiado.

Se ha demostrado que infecciones resistentes a otros antibióticos como por ejemplo cefalosporinas, penicilina y aminoglucósidos, responden al tratamiento con Imistatin®.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de Imistatin® y otros fármacos antibacterianos, Imistatin® se debe utilizar solamente para tratar o prevenir las infecciones, en las que se ha comprobado o se sospecha fuertemente, que es causada por bacterias susceptibles. Cuando la cultura y la información de susceptibilidad están disponibles, deben ser considerados en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. Ante la falta de estos datos, los patrones epidemiológicos locales y de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### Mecanismo de acción

#### *Microbiología*

La actividad bactericida de Imipenem resulta en la inhibición de las síntesis de la pared celular. Su mayor afinidad es por las proteínas de unión a 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 a PBP2 y PBP 1B.

Imipenem tiene un alto grado de estabilidad en presencia de beta-lactamasas, tanto las penicilinasas como las cefalosporinasas son producidas por bacterias Gram positivas y Gram negativas. Este es un potente inhibidor de beta-lactamasas de algunas bacterias Gram negativas que son inherentemente resistentes a la mayoría de los antibióticos beta-lactámico, por ejemplo. *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia spp.*, y *Enterobacter spp.*

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:

#### • **Aerobios Gram positivos**

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

(NOTA: Imipenem es inactivo *in vitro* frente a *Enterococcus faecium* (antes *S. faecium*))

- *Staphylococcus aureus* incluyendo cepas productoras de penicilinasas
  - *Staphylococcus epidermidis* incluyendo cepas productoras de penicilinasas
- (NOTA: Estafilococos meticilino resistentes deben ser reportados como resistentes a Imipenem)
- *Streptococcus agalactiae* (Estafilococos grupo B)
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Streptococcus pyogenes*

#### • **Aerobios Gram positivos**

- *Acinetobacter spp.*
- *Citrobacter spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Escherichia coli*
- *Gardnerella vaginalis*

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

6

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013

IMISTATIN®



- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella* spp.
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Pseudomonas aeruginosa*

(NOTA: Imipenem es inactivo *in vitro* frente contra *Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia* y algunas cepas de *P. cepacia*)

- *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 *B. fragilis*
- *Fusobacterium* spp.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero su importancia clínica es desconocida.

Imipenem exhibe concentraciones inhibitorias mínimas *in vitro* de 4µg/ml o menores contra la mayoría (≥90%) de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y la efectividad de Imipenem en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos no ha sido establecida en ensayos clínicos adecuados y bien controlados:

• **Aerobios Gram positivos**

- *Bacillus* spp.
- *Listeria monocytogenes*
- *Nocardia* spp.
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Streptococcus* Grupo C
- *Streptococcus* Grupo G
- *Streptococcus* grupo Viridans

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

7

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Élvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

• **Aerobios Gram negativos**

- Aeromonas hydrophila
- Alcaligenes spp.
- Capnocytophaga spp.
- Haemophilus ducreyi
- Neisseria gonorrhoeae incluyendo cepas productoras de penicilinasas
- Pasteurella spp.
- Providencia stuartii

• **Anaerobio 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 aislados de *Pseudomonas aeruginosa*.

*Ensayos de susceptibilidad*

La medición de la concentración mínima inhibitoria (CIM) o concentración bactericida mínima (CBM) y las concentraciones alcanzadas del compuesto antimicrobiano pueden ser apropiadas para guiar la terapia en algunas infecciones

*Técnicas de dilución*

Los métodos cuantitativos que se usan para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) proveen estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Uno de los procedimientos usa un método de dilución estandarizado (caldo, agar o microdilución) o equivalente con Imipenem.

Los valores de las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) obtenidas deben ser interpretadas de acuerdo a los siguientes criterios:

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

Tabla 1

Concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) (µg/ml)	Interpretación
≤ 4	Susceptible (S)
8	Intermedio (I)
≥ 16	Resistente (R)

Un reporte de "Susceptible" indica que es probable que el patógeno sea inhibido por las concentraciones generalmente alcanzables de los compuestos antimicrobianos 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 fisiológica, entre o en situaciones donde pueda usarse la dosis 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 procedimientos de los ensayos de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio. El polvo estándar de Imipenem debe proveer los siguientes valores de CIM:

Tabla 2

Microorganismos	Concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) (µg/ml)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,06-0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,015-0,06
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0,5-2,0
<i>E. aeruginosa</i> ATCC 27853	1,0-4,0

#### 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 esos procedimientos estandarizados, que ha sido recomendado para el uso con discos, para evaluar la susceptibilidad de



Laboratorios  
RICHMOND

7013  
IMISTATIN®



microorganismos a Imipenem usa el disco de 10 µg de Imipenem. La interpretación involucra la correlación del diámetro obtenido en el 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 con disco de Imipenem de 10µg deben ser interpretados de acuerdo a los siguientes criterios.

Tabla 3

Zona de diámetro (mm)	Interpretación
≥ 16	Susceptible (S)
14-15	Intermedio (I)
≤ 13	Resistente (R)

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 10µg de Imipenem debe proveer los siguientes diámetros en estas cepas de control de calidad del test de laboratorio.

Tabla 4

Microorganismos	Zona de diámetro (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	26-32
<i>E. aeruginosa</i> ATCC 27853	20-28

#### Técnicas anaeróbicas

Para bacterias anaeróbicas, la susceptibilidad a Imipenem puede ser determinada por el método de referencia de dilución en agar o por métodos alternativos de ensayos estandarizados.

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

Tabla 5

Concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) (µg/ml)	Interpretación
<4	Susceptible (S)
8	Intermedio (I)
≥16	Resistente (R)

10

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

Como con otras técnicas de susceptibilidad, se requiere el uso de microorganismos de control de laboratorio. El polvo de Imipenem debe proveer los siguientes valores de CIM.

*Ensayo de referencia de dilución en agar*

Tabla 6

Microorganismos	Concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	0,03-0,12
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0,06-0,25
<i>E. lentum</i> ATCC 43055	0,25-1,0

*Ensayo de referencia de dilución en agar*

Tabla 7

Microorganismos	Concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0,06-0,25
<i>E. lentum</i> ATCC 43055	0,25-1,0

### Farmacocinética

#### *Administración intravenosa en adultos*

La infusión intravenosa de Imistatin® durante 20 minutos resulta en niveles plasmáticos máximos de actividad antimicrobiana del Imipenem, que van desde 21 a 58 mg / ml para el 500 mg de dosis. En esta dosis, el nivel plasmático de la actividad antimicrobiana de Imipenem disminuyó por debajo de 1  $\mu\text{g/ml}$  o menos en 4 a 6 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas de Cilastatina luego de una infusión intravenosa durante 20 minutos de Imipenem/Cilastatina sódica alcanzan un rango de 31 a 49  $\mu\text{g/ml}$ .

La semivida plasmática de cada componente es de aproximadamente 1 hora. La unión de Imipenem a las proteínas séricas plasmáticas es de aproximadamente 20% y el de Cilastatina es de 40%. Aproximadamente el 70% de Imipenem administrado es recuperado en la orina dentro de las 10 horas, después de las cuales no se detecta excreción urinaria posterior. Las concentraciones urinarias de Imipenem en exceso de 10  $\mu\text{g/ml}$  puede mantenerse hasta las 8 horas con Imipenem/Cilastatina sódica a la dosis de 500mg. Aproximadamente un 70% de las dosis de Cilastatina sódica se recupera en la orina dentro de las 10 horas de administración de Imipenem/Cilastatina sódica. No se observó acumulación de



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

Imipenem/Cilastatina en plasma u orina con regímenes administrados con una frecuencia de cada 6 horas en pacientes con función renal normal.

En voluntarios sanos ancianos (65 a 74 años con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis simple de Imipenem 500mg y Cilastatina 500mg administrada intravenosamente durante 20 minutos es consistente con aquella esperada en pacientes con insuficiencia renal leve para la cual no se requiere ajuste de dosis. Las semividas plasmáticas medias de Imipenem y Cilastatina son de  $91 \pm 7,0$  minutos y  $69 \pm 15$  minutos, respectivamente. Las dosis múltiples no tienen efecto sobre la farmacocinética del Imipenem o de la Cilastatina, y no se observa acumulación de Imipenem/Cilastatina.

Imipenem cuando se administra solo, es metabolizado en los riñones por la dehidropeptidasa I resultando en niveles relativamente bajos en orina. La Cilastatina sódica, un inhibidor de esta enzima, previene efectivamente el metabolismo de Imipenem de manera tal que cuando Imipenem y Cilastatina se administran concomitantemente, se alcanzan niveles antibacterianos en orina completamente adecuados.

Después de una dosis de 1g de Imipenem/Cilastatina, se midieron los siguientes niveles promedios de Imipenem (generalmente a una hora después de la dosis excepto cuando se indique lo contrario) en los tejidos y fluidos enumerados en la siguiente tabla).

Tabla 8

Tejido o fluido	N	Nivel de Imipenem $\mu\text{g/ml}$ o $\mu\text{g/g}$	Rango
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 (media)	3,5-15,5
Espujo	1	2,1	-
Pleural	1	22,0	-
Peritoneal	12	23,9 DS $\pm$ 5,3 (2 horas post dosis)	-
Biliar	2	5,3 (2,25 horas post dosis)	4,6-6,0
LCR (no inflamado)	5	1,0 (4 horas post dosis)	0,26-2,0
LCR (inflamado)	7	2,6 (2 horas post vacaciones)	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
Fluido intersticial	12	16,4	10,0-22,6
Piel	12	4,4	NA
Fascias	12	4,4	NA

12

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

d

Imipenem- Cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, la utilidad de este procedimiento en la sobredosificación es cuestionable.

## POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Adultos

La dosis recomendada de Imipenem/Cilastatina sódica representa la cantidad de Imipenem a ser administrada. Una cantidad equivalente de Cilastatina también está presente en la solución. Cada dosis de 500 mg debe ser administrada en forma intravenosa durante 20 a 30 minutos. En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, la frecuencia de infusión debe ser baja.

La dosis diaria de Imipenem/Cilastatina debe basarse en el tipo o severidad de la infección y administrarse en dosis divididas en formas iguales considerando el grado de susceptibilidad del patógeno, de la función renal y del peso corporal. Los pacientes adultos con fallas en la función renal (clearance de creatinina  $\leq 70$  ml/ min / $1,73m^2$ ), requieren ajuste de la dosis.

### Esquema de dosificación intravenosa para adultos con función renal normal y peso corporal $\geq 70$ kg

Las dosis citadas en la tabla 9 se basan en un paciente con función renal normal y un peso corporal de 70kg. Estas dosis deben ser usadas en un paciente con clearance de creatinina de  $\leq 71$  ml/ min / $1,73m^2$  y un peso corporal  $\geq 70$  kg. Una reducción en la dosis debe hacerse por un paciente con clearance de creatinina de  $\leq 70$  ml/ min / $1,73m^2$  y/o peso corporal  $< 70$ kg.

Los regímenes de dosis en la columna A de la tabla 9 están recomendados por infecciones causadas por los organismos completamente susceptibles que representan la mayoría de las especies patogénicas. Los regímenes de dosis en la Columna B de la tabla 9 están recomendados para infecciones causadas por organismos con susceptibilidad moderada a Imipenem, principalmente algunas cepas de *P.aeruginosa*.

Tabla 9. Esquema de dosificación para adultos con función renal normal y peso corporal  $\geq 70$ kg

Tipo o gravedad de la infección	A Organismos completamente susceptibles incluyendo aerobio y anaerobios Gram positivos y Gram negativos	A Organismos moderadamente susceptibles, principalmente algunas cepas de <i>P. aeruginosa</i>
Leve	250 mg cada 6 horas (dosis diaria total=1,0g)	500mg cada 6 horas (dosis diaria total=2,0g)
Moderado	500 mg cada 8 horas (dosis diaria total=1,5g) o 500mg cada 6 horas (dosis diaria total=2,0g)	500 mg cada 6 horas (dosis diaria total=2,0g) o 1g cada 8 horas (dosis diaria total=3,0g)
Severo, con riesgo de vida solamente	500mg cada 6 horas (dosis diaria total=2,0g)	1g cada 8 horas (dosis diaria total=3,0g) o 1g cada 6 horas (dosis diaria total=4,0g)
Infecciones del tracto urinario no complicadas	250mg cada 6 horas (dosis diaria total=1,0g)	250 mg cada 6 horas (dosis diaria total=1,0g)
Infecciones del tracto urinario complicadas	500mg cada 6 horas (dosis diaria total=2,0g)	500mg cada 6 horas (dosis diaria total=2,0g)

Debido a la alta actividad antimicrobiana de Imipenem/Cilastatina sódica se recomienda que la dosis total máxima no exceda los 50mg/kg/día o los 4,0 g/día, la que sea menor. No hay evidencia de que dosis más altas provean mayor eficacia. Sin embargo, los pacientes mayores de 12 años de edad con fibrosis quística y función normal renal han sido tratados con Imipenem/Cilastatina sódica a dosis de hasta 90 mg/kg/día en dosis divididas, no excediendo los 4,0g/día.

Esquema intravenosos reducido para adultos con función renal deteriorada y/o peso corporal <70kg

Los pacientes con clearance de creatinina de  $\leq 70$  ml/ min /1,73m<sup>2</sup> y/o peso corporal menor de 70kg requieren reducción de la dosis de Imipenem/Cilastatina sódica, como se indica en las tablas siguientes. El clearance de creatinina puede ser calculado a partir de la concentración de creatinina sérica por la ecuación siguiente:

Hombres: clearance de creatinina (ml/min)=  $\frac{\text{peso (kg)} \times (140-\text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado arriba.



Laboratorios  
RICHMOND

7013  
IMISTATIN®



Para determinar la dosis para adultos con problemas en función renal y/o peso corporal reducido:

1. Elegir una dosis total de la tabla 9 basada en las características de la infección.
2. a) Si la dosis diaria total es 1,0g - 1,5g o 2,0g usar la subsección de la tabla 10 y continuar con el paso 3.  
b) Si la dosis diaria total es 3,0g o 4,0g, usar la subsección apropiada de la tabla 11 y continuar con el paso 3.
3. En la tabla 10 o 11
  - a) En la izquierda, seleccionar el peso corporal más cercano al peso corporal del paciente (kg)
  - b) Seleccionar la categoría del clearance de creatinina.
  - c) Donde la fila y la columna intercepten corresponde al régimen de dosis reducida.

Tabla 10. Dosis intravenosa reducida de Imipenem/Cilastatina sódica en pacientes adultos con función renal normal y/o peso corporal <70kg

Y el peso corporal (kg) es	Si la dosis diaria total obtenida en la tabla 9 es											
	1,0g/día				1,5g/día				2,0g/día			
	Y el clearance de creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )				Y el clearance de creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )				Y el clearance de creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )			
	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	Entonces el régimen de dosificación reducido (mg) es				Entonces el régimen de dosificación reducido (mg) es				Entonces el régimen de dosificación reducido (mg) es			
≥70	250 cada 6 hs.	125 cada 6 hs.	250 cada 12 hs.	125 cada 12 hs.	500 cada 8 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.	500 cada 6 hs.	500 cada 8 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 12 hs.
60	250 cada 8 hs.	125 cada 6 hs.	250 cada 12 hs.	125 cada 12 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.	500 cada 8 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.
50	125 cada 6 hs.	125 cada 6 hs.	125 cada 8 hs.	125 cada 12 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.	250 cada 12 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.
40	125 cada 6 hs.	125 cada 8 hs.	125 cada 12 hs.	125 cada 12 hs.	250 cada 8 hs.	125 cada 6 hs.	125 cada 8 hs.	125 cada 12 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.	250 cada 12 hs.
30	125 cada 8 hs.	125 cada 8 hs.	125 cada 12 hs.	125 cada 12 hs.	125 cada 6 hs.	125 cada 8 hs.	125 cada 8 hs.	125 cada 12 hs.	250 cada 8 hs.	125 cada 6 hs.	125 cada 8 hs.	125 cada 12 hs.

Tabla 11. Dosis intravenosa reducida de Imipenem/Cilastatina sódica en pacientes adultos con función renal deteriorada y/o peso corporal <70kg

Y el peso corporal (kg) es	Si la dosis diaria total obtenida en la tabla 9 es							
	3,0g/día				4,0g/día			
	Y el clearance de creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )				Y el clearance de creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )			
	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	Entonces el régimen de dosificación reducido (mg) es				Entonces el régimen de dosificación reducido (mg) es			
≥70	1000 cada 8 hs.	500 cada 6 hs.	500 cada 8 hs.	500 cada 12 hs.	1000 cada 6 hs.	750 cada 8 hs.	500 cada 6 hs.	500 cada 12 hs.
60	750 cada 8 hs.	500 cada 8 hs.	500 cada 8 hs.	500 cada 12 hs.	1000 cada 8 hs.	750 cada 8 hs.	500 cada 8 hs.	500 cada 12 hs.
50	500 cada 6 hs.	500 cada 8 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 12 hs.	750 cada 8 hs.	500 cada 6 hs.	500 cada 8 hs.	500 cada 12 hs.
40	500 cada 8 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.	500 cada 6 hs.	500 cada 8 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 12 hs.
30	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.	500 cada 8 hs.	250 cada 6 hs.	250 cada 8 hs.	250 cada 12 hs.

Los pacientes con clearance de creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> deben ser tratados con Imipenem/Cilastatina sódica 125mg o 250mg cada 12 horas para la mayoría de los patógenos. Puede existir un riesgo aumentado de convulsiones cuando se administran dosis de 500mg cada 12 horas a estos pacientes.

Los pacientes con clearance de creatinina ≤5ml/min/1,73m<sup>2</sup> no deben recibir Imipenem/Cilastatina sódica a menos que se instituya hemodiálisis dentro de las 48 horas. No hay información adecuada para recomendar el uso de Imipenem/Cilastatina sódica en pacientes que están bajo diálisis peritoneal.

### Hemodiálisis

Cuando se tratan pacientes con clearance de creatinina ≤5ml/min/1,73m<sup>2</sup> que están bajo hemodiálisis usar las recomendaciones de dosis para pacientes con clearance de creatinina de 6-20ml/min/1,73m<sup>2</sup> (ver esquema de dosificación para adultos con función renal deteriorada y/o peso corporal <70kg). Tanto Imipenem como Cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir Imipenem/Cilastatina luego de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas desde el fin de la sesión de hemodiálisis. Los pacientes en diálisis, especialmente aquellos con antecedentes de enfermedad del SNC (sistema

nervioso central), deben ser monitoreados cuidadosamente; para pacientes bajo hemodiálisis, Imipenem/Cilastatina sódica está recomendado solo cuando el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones.

### Pacientes pediátricos

Para pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de edad, la dosis recomendada para infecciones que no son del SNC es de 15-25mg/kg/dosis administrados cada 6 horas.

En base a los estudios en adultos, la dosis diaria máxima para el tratamiento de infecciones con organismos completamente susceptibles es de 2,0 g/día y de infecciones con organismos moderadamente susceptibles (principalmente algunas cepas de *P. aeruginosa*) es de 4,0g/día.

Dosis más altas (hasta 90 mg/kg/día) han sido usadas en pacientes con fibrosis quística.

Para pacientes pediátricos  $\leq$  meses de edad (pesando  $\geq 1.500$ g), se recomienda el siguiente esquema de dosificación para infecciones que no sean del SNC:

- < 1 semana de edad: 25mg/kg cada 12 horas
- 1-4 semanas de edad: 25 mg/kg cada 8 horas.
- 4 semanas- 3 meses de edad: 25 mg/kg cada 6 horas.

Dosis menores o iguales a 500mg deben ser administradas por infusión intravenosa durante 15 a 30 minutos. Dosis mayores a 500 mg deben ser administrados por infusión intravenosa durante 40-60 minutos.

Imipenem/ Cilastatina sódica intravenosa no está recomendada en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones.

Tampoco está recomendado en pacientes pediátricos <30kg con función renal deteriorado, ya que no hay datos disponibles.

### Preparación de la solución

#### *Reconstitución de la solución endovenosa*

Imipenem/Cilastatina sódica para infusión intravenosa se suministra como una dosis única de polvo estéril en frascos ampolla que contienen 500mg de Imipenem y el equivalente de Cilastatina.

No existen alteraciones significativas en el pH cuando las soluciones se separan y se utilizan según lo indicado. El polvo estéril de Imipenem/Cilastatina sódica debe ser reconstituido como indica la tabla 11. Debe agitarse hasta obtener una solución clara. Las variaciones de color, de incoloro a amarillo, no afectan la potencia del producto.



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

Tabla 12. Reconstitución de Imipenem/Cilastatina intravenosa

Dosis de Imipenem/Cilastatina sódica (mg de imipenem)	500
Volumen de diluyente a ser agregado (ml)	100
Concentración promedio aproximado de Imipenem (mg/ml)	5

*Reconstitución del frasco ampolla de 30ml*

El contenido de los frascos ampolla de 30 ml debe ser suspendido y transferido para la solución final de infusión resultante sea de 100 ml.

El procedimiento para la reconstitución es:

- Agregar al frasco ampolla del producto 10ml de los 100ml que se utilizaran del diluyente apropiado.

- **Precaución:** esta suspensión inicial no es para infusión directa.

- Se recomienda repetir el agregado de 10ml de solución de infusión adicionales, para asegurar la transferencia completa del contenido del frasco ampolla a la solución final de infusión (100ml).

**Debe agitarse hasta obtener una solución clara. Las variaciones de color, de incoloro a amarillo, no afectan la potencia del producto. Todo el proceso de reconstitución del producto, debe efectuarse en un ámbito adecuado de asepsia.**

Compatibilidad y estabilidad

*Antes de la reconstitución*

El polvo seco debe ser almacenado a temperatura menor de 30°C.

*Soluciones reconstituidas*

Las soluciones de Imipenem/Cilastatina sódica intravenosa varían desde incolora a amarilla. Variaciones en el color no afectan la potencia de la droga.

Imipenem/Cilastatina sódica se reconstituye con los siguientes fluidos:

- Solución de cloruro de sodio 0,9%
- Solución de dextrosa al 5% o a 10%
- Solución de dextrosa al 5% con solución fisiológica 0,225% o 0,45%
- Solución de dextrosa al 5% con 0,15% e solución de cloruro de potasio.
- Solución de manitol al 5% y 10%.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

Tabla 13. Estabilidad de Imipenem/Cilastatina sódica reconstituida

Diluyente	Periodo de estabilidad (horas)	
	Temperatura ambiente	Refrigeración 4°C
Solución de cloruro de sodio 0,9%	10	48
Solución de dextrosa al 5%	4	24
Solución de dextrosa al 10%	4	24
Solución de dextrosa al 5% y bicarbonato al 0,2%	4	24
Solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio 0,9%	4	24
Solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio 0,45%	4	24
Solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio 0,225%	4	24
Solución de dextrosa al 5% y cloruro de potasio al 0,15%	4	24
Solución de manitol al 2,5%, 5% y 10%	4	24

Imipenem/Cilastatina sódica es químicamente incompatible con lactato y no debe ser reconstituido en diluyentes que contengan lactato. Imipenem/Cilastatina sódica puede ser administrado de todas maneras, en un sistema intravenoso a través del cual se esté infundiendo una solución de lactato.

Imipenem/Cilastatina sódica no debe ser mezclado o agregado físicamente a otros antibióticos.

### CONTRAINDICACIONES

Imistatin-Cilastatina está contraindicado en pacientes que mostraron hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

### ADVERTENCIAS

#### Reacciones de hipersensibilidad

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD (ANAFILACTICAS) SERIAS Y OCASIONALMENTE FATALES, HAN SIDO REPORTADAS EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA CON BETA LACTAMICOS. ESTAS REACCIONES TIENEN MAS PROBABILIDADES DE OCURRIR EN PERSONAS CON ANTECEDENTES DE SENIBILIDAD A MULTIPLES ALERGENOS. HA HABIDO REPORTES DE PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA, QUIENES EXPERIMENTARON



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD SEVERAS CUANDO SON TRATADOS CON OTRO BETA LACTAMICO. ANTES DE INICAR LA TERAPIA CON IMATINIB/CILASTATINA SODICA, DEBEN CONSIDERARSE CUIDADOSAMENTE ANTECEDENTES DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A PENICILINAS, CEFALIOSPORINAS, OTROS BETA LACTAMICOS Y OTROS ALERGENOS. SI UNA REACCION ALERGICA OCURRE, IMATINIB/CILASTATINA DEBE DISCONTINUARSE.

**REACCIONES ANAFILACTICAS SERIAS REQUEREN DE TRATAMIENTO DE EMERGENCIA INMEDIATO CON EPINEFRINA. TAMBIEN PUEDE INDICARSE OXIGENO, ESTEROIDES INTRAVENOSOS Y MANEJO DE LAS VIAS AEREAS, INCLUYENDO INTUBACION.**

#### Convulsiones potenciales

Durante el tratamiento con imatinib/Cilastatina se han reportado convulsiones y otros efectos adversos del sistema nervioso central, como estados confusionales y actividad mioclónica.

Reportes en la literatura, han demostrado que la coadministración de carbapenemes, incluyendo Imipenem, a pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico, resultan en la reducción de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico, como resultado de esta interacción, por lo tanto, aumenta el riesgo del surgimiento de convulsiones. El aumento de la dosis de ácido valproico o divalproex sódico no es suficiente para superar esta interacción. El uso concomitante de Imipenem y ácido valproico/divalproex sódico generalmente no está recomendado. Otros antibacterianos que no sean carbapenemes, deben ser considerados para tratar infecciones en pacientes con convulsiones que están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si la administración de imatinib/Cilastatina es necesaria, la terapia suplementaria anticonvulsivante debe ser considerada.

#### Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

La diarrea asociada con *Clostridium difficile* ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Imipenem/imatinib/Cilastatina intravenosa y su gravedad puede oscilar entre diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y conduce a sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produce toxina A y B, la que contribuye al desarrollo de la diarrea asociada con *Clostridium difficile*. Las cepas de *Clostridium difficile* que producen hipertoxina causan aumento de la morbilidad y mortalidad, ya que

20

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013

IMISTATIN®



estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía, la diarrea asociada a *Clostridium difficile* debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea luego del uso de antibiótico. Se requiere investigar antecedentes médicos cuidadosamente ya que se reporto que ocurre diarrea asociada a *Clostridium difficile* hasta 2 meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma diarrea asociada a *Clostridium difficile*, puede ser necesario discontinuar el antibiótico no dirigido contra *Clostridium difficile* que está en uso.

Según las indicaciones clínicas, se debe instituir fluidos y electrolitos, suplementación con proteínas, tratamiento antibiótico de *Clostridium difficile* y evaluación quirúrgica.

## PRECAUCIONES

### General

Se han reportado ex experiencias adversas del SNC como estados confusionales, actividad mioclónica y convulsiones durante el tratamiento con Imipenem/Cilastatina especialmente cuando se superan las dosis recomendadas. Estas experiencias ocurrieron más frecuentemente en pacientes con trastornos del SNC (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. Sin embargo, ha habido reportes de experiencias adversas del SNC en pacientes en los que no se reconocieron o documentaron trastornos del SNC subyacentes o función renal comprometida.

Cuando se superan la dosis recomendadas, en pacientes adultos con clearance de creatinina  $\leq 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, con o sin hemodiálisis, tienen un riesgo mayor de actividad convulsiva que aquellas sin deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda estrecha adherencia a las guías de dosificación.

Los pacientes con clearance de creatinina  $\leq 5$ ml/min/1,73m<sup>2</sup> no deben recibir Imipenem/Cilastatina a menos que se instituya hemodiálisis dentro de las 48 horas.

Para pacientes con hemodiálisis, se recomienda administrar Imipenem/Cilastatina solo cuando lo beneficios superen los riesgos potenciales de convulsiones.

Se requiere estrecha adherencia a la dosis recomendada y a los esquemas de dosificación, especialmente en pacientes con factores conocidos que predisponen a la actividad convulsiva. La terapia anticonvulsivante debe continuarse en pacientes con desórdenes convulsivos conocidos. Si ocurren temblores, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados en neurológicamente, instalarse una terapia anticonvulsivante si no estaba aun instituida y la dosis de Imipenem/Cilastatina sódica debe ser reexaminada para determinar si se debe bajar la dosis o discontinuar el antibiótico.

Al igual que con otros antibióticos, el uso prolongado de Imipenem/Cilastatina sódica, puede ocasionar el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Es esencial la evaluación reiterada del estado clínico del paciente. Si ocurre suprainfección durante la terapia, se deben tomar las medidas apropiadas.

Es poco probable que prescribir Imipenem/Cilastatina sódica intravenosa en ausencia de infección bacteriana probada o fuertemente sospechada o sin indicación profiláctica provea beneficio al paciente, por lo contrario, aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia.

#### Test/análisis de laboratorio

Mientras Imipenem/Cilastatina posee la característica de baja toxicidad en el grupo de beta lactámicos de antibióticos, 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 quienes reciben ganciclovir e Imipenem/Cilastatina sódica. Estas drogas no deben ser usadas concomitantemente a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Debido a que la administración concomitante de Imipenem/Cilastatina sódica y probenecida resulta en apenas un mínimo aumento en las concentraciones plasmáticas y semivida de Imipenem, no se recomienda que probenecida sea administrado con Imipenem/Cilastatina sódica.

Imipenem/Cilastatina sódica no debe ser mezclado con o físicamente agregado a otros antibióticos. Sin embargo, Imipenem/Cilastatina sódica puede ser administrado concomitantemente con otros antibióticos como aminoglucósidos.



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

Los reportes en la literatura han demostrado que la administración conjunta de los carbapenems, 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 pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, por lo tanto, aumenta el riesgo del surgimiento inmediato de convulsiones. Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocida, los datos de estudios *in vitro* y en animales sugieren que los carbapenems pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónico de ácido valproico (VPA-g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico.

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

No han sido realizados estudios a largo plazo 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 mamífero V79 (Imipenem/Cilastatina sódica sola Imipenem sola), testa de Ames (Cilastatina sódica sola e Imipenem solo), ensayos de síntesis de ADN no programada (Imipenem/Cilastatina sódica) y test de citogénesis en ratón *in vivo* (Imipenem/Cilastatina sódica). Ninguno de estos ensayos mostro evidencias de alteraciones genéticas.

Los ensayos de reproducción en ratas machos y hembras fueron realizados con Imipenem/Cilastatina sódica a dosis intravenosas de hasta 80mg/kg/día y a una dosis subcutánea de 320 mg/kg/día, aproximadamente igual a la dosis humana recomendadas más alta de la formulación intravenosa (sobre la base del área superficial corporal en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Leves descensos en el peso corporal fetal se restringieron al nivel de dosis más alto. No se observaron otros efectos adversos sobre la fertilidad, el desempeño reproductivo, la viabilidad fetal, el crecimiento o desarrollo postnatal de las crías.

#### Embarazo

##### *Embarazo categoría C*

Los estudios teratológicos con Cilastatina sódica a dosis de 30, 100 y 300 mg/kg/día administradas intravenosamente a conejos y 40, 200 y 1000 mg/kg/día administradas subcutáneamente a ratas, hasta aproximadamente 1,9 y 3,2 veces la máxima dosis humana diaria recomendada (en base al área superficial corporal expresado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de la formulación intravenosa de



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

Imipenem/Cilastatina sódica ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) en las dos especies respectivamente, no demostraron evidencia de efectos adversos sobre los fetos.

No se observó evidencia de teratogénesis en los conejos a los que se les administro Imipenem a dosis intravenosas de 15, 30 o 60 mg/kg/día y en ratas a las que se les administro Imipenem a dosis intravenosas de 225, 450 o 900 mg/kg/día hasta aproximadamente 0,4 y 2,9 veces la máxima dosis humana recomendada (en base al área superficial corporal expresada en  $\text{mg/m}^2$ ) en las dos especies, respectivamente.

Los estudios teratológicos con Imipenem/Cilastatina sódica a dosis intravenosas de 20 y 80 y a dosis subcutánea de 320 mg/kg/día hasta 0,5 veces (en ratones) o hasta aproximadamente igual a (en ratas) la máxima dosis humana recomendada (en base al área superficial corporal expresado en  $\text{mg/m}^2$ ) en roedores preñados durante el periodo de mayor organogénesis, no revelaron evidencia de teratogénesis.

Cuando se administra subcutáneamente Imipenem/Cilastatina sódica, a conejos preñados, a dosis equivalentes a la dosis humana normal de la formulación intravenosa y mayor (1000-4000 mg/día) causaron pérdida de peso corporal, diarrea y muertes maternas. Es poco probable que esta intolerancia sea observada con otros antibióticos beta-lactámicos en estas especies, probablemente debido a la alteración de la flora intestinal.

Un estudio teratológico en monos cinomolgus preñados a los que se les administró Imipenem/Cilastatina sódica a dosis de 40mg/kg/día (inyección en bolo intravenosos) o 160mg/kg/día (inyección subcutánea) resulto en toxicidad maternal incluyendo emesis, falta de apetito, pérdida de peso corporal, diarrea, aborto y muerte en algunos casos. En contraste no se observo toxicidad significativa cuando a monos cinomolgus no preñados se les administro dosis de Imipenem/Cilastatina sódica hasta 180 mg/kg/día (inyección subcutánea).

Cuando la dosis de Imipenem/Cilastatina sódica (aproximadamente 100 mg/kg/día o aproximadamente 0,6 veces la máxima dosis humana recomendada de la formulación intravenosa) fueron administrados a los monos preñados a una frecuencia de infusión intravenosa que imita el uso clínico humano, hubo mínima intolerancia materna (emesis ocasional) no hubo un aumento en la perdida embrional respecto de los grupos control.

No se observaron efectos adversos sobre el feto o la lactancia cuando se administra Imipenem/Cilastatina sódica subcutáneamente a ratas en la última etapa de la gestación a dosis de hasta 320 mg/kg/día aproximadamente igual a

la más alta dosis humana recomendada (en base al área superficial corporal expresada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ )

No hay, sin embargo, estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Imipenem/Cilastatina sódica debe ser usada durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial de la madre y el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si Imipenem/Cilastatina sódica es excretada en leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche humana, se debe tener cuidado cuando se administra Imipenem/Cilastatina sódica en una mujer que amamanta.

#### Empleo en pediatría

El uso de Imipenem/Cilastatina sódica en pacientes pediátricos, neonatos hasta 16 años de edad, esta sostenido por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Imipenem/Cilastatina sódica

En adultos y por los siguientes estudios clínicos y literatura publicada respecto de los pacientes pediátricos: Basado en estudios publicados en 178 pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de edad (con infección que no sean del SNC) la dosis recomendada de Imipenem/Cilastatina sódica intravenoso es de 15-25  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$  administrados cada 6 horas.

La dosis de 25  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$  en pacientes de 3 meses a  $<3$  años de edad y 15  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$  en pacientes de 3-12 años de edad estuvieron asociados con las concentraciones plasmáticas mínimas promedio de Imipenem de  $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$  y  $0,6 \pm 0,2 \mu\text{g}/\text{ml}$  luego de múltiples infusiones de 60 minutos respectivamente; concentraciones mínimas urinarias de Imipenem fueron en exceso de 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de ambas dosis. Estas dosis proveyeron concentraciones en plasma y orina adecuadas para el tratamiento de infecciones que no eran del SNC. En base a los estudios en adultos, la dosis diaria máxima para el tratamiento de infecciones con organismos completamente susceptibles es de 2,0 g/día y de infecciones con organismos moderadamente susceptibles (principalmente algunas cepas de *P. aeruginosa*) es de 40,0 g/día. Mas altas dosis (hasta 90  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  en niños mayores) han sido usados en pacientes con fibrosis quística.



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

En base a estudios de 135 pacientes pediátricos  $\leq 3$  meses de edad (peso  $\geq 1.500g$ ), el siguiente esquema de dosis está recomendado para infecciones que no sean del SNC:

- <1 semana de edad: 25 mg/kg cada 12 horas
- 1-4 meses de edad: 25mg/kg cada 8 horas
- 4 semanas – 3 meses: 25 mg/kg cada 6 horas.

En un estudio de rango de dosis publicado sobre niños prematuros más pequeños (670-1.890g) en la primer semana de vida, una dosis de 20mg/kg cada 12 horas durante una infusión de 15-30 minutos fue asociado con un pico promedio y concentraciones plasmáticas mínimas de Imipenem de 43 $\mu g/ml$  y 1,7  $\mu g/ml$ , respectivamente, luego de dosis múltiples. Sin embargo, la acumulación moderada de Cilastatina en neonatos puede ocurrir luego de múltiples dosis de Imipenem/Cilastatina sódica.

Se desconoce la seguridad de esta acumulación.

Imipenem/Cilastatina sódica no se recomienda en pacientes pediátricos con infecciones del SNC debido al riesgo de convulsiones.

Tampoco se recomienda en pacientes pediátricos <30kg con función renal deteriorada, debido a que no hay datos disponibles.

#### Empleo en ancianos

De los aproximadamente 3600 pacientes  $\geq 18$  años de edad en estudios clínicos de Imipenem/Cilastatina sódica. De los pacientes que reciben Imipenem/Cilastatina sódica, se disponen datos de aproximadamente 800 pacientes que tenían 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.

Otros reportes clínicos no identificaron diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes jóvenes, pero no se puede descartar mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad

#### Empleo en insuficiencia renal

Se sabe que esta droga se excreta principalmente por el riñón, pero el riesgo de reacciones tóxicas de ella puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

de tener función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.  
Es necesario el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal.

## REACCIONES ADVERSAS

### Pacientes adultos

Imipenem/Cilastatina sódica es generalmente bien tolerado. La mayoría de los 1.723 pacientes tratados en ensayos clínicos estaban gravemente enfermos y tenía muchos antecedentes de enfermedades y deterioro fisiológicos, siendo difícil determinar la relación causal de las experiencias adversas a la terapia con Imipenem/Cilastatina sódica.

### Reacciones adversas locales

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

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

### Reacciones adversas sistémicas

Las reacciones clínicas adversas sistémicas más frecuentemente reportadas que fueron clasificadas como posibles, probables o definitivamente relacionadas a Imipenem/Cilastatina sódica fueron náuseas (2,0%), diarrea (1,8%), vómitos (1,5%), rash (0,9%), fiebre (0,5%), hipotensión, (0,4%), convulsiones (0,4%), mareos (0,3%), prurito (0,3%), urticaria (0,2%), somnolencia (0,2%).

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

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

27

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

- **Gastrointestinal:** colitis pseudomembranosa (el inicio de los síntomas de la colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano), 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
- **SNC:** Encefalopatía, temblor, confusión, mioclonía, 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
- **General:** poliartralgia, astenia/debilidad, fiebre
- **Renal:** insuficiencia renal aguda, oliguria/anuria, poliuria, decoloración de la orina. El ron de Imipenem/Cilastatina sódica sobre los cambios en la función renal es difícil de evaluar, ya que generalmente se han presentado los factores que predisponen azotemia prerenal o insuficiencia renal

#### Cambios adversos en el laboratorio

Los cambios adversos de laboratorio independientemente de la relación con la droga, que fueron reportados durante los ensayos clínicos, o reportados desde que la droga fue comercializada fueron:

- **Hepática:** aumento de la ALT (SGPT), AST (SGOT), fosfatasa alcalina, bilirrubina y LDH.
- **Hemático:** 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, el aumento de los monocitos, tiempo de protrombina anormal, aumento de los linfocitos, aumento de los basófilos.
- **Electrolitos:** reducción del sodio sérico, aumento del potasio, aumento de cloro
- **Renal:** el aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento de la creatinina
- **Análisis de orina:** presencia de proteínas, glóbulos rojos, glóbulos blancos, cilindros, bilirrubina y urobilinógeno.

28



Laboratorios  
RICHMOND



7013  
IMISTATIN®

### Pacientes pediátricos

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

Tabla 14. Experiencias clínicas adversas más frecuentes independientemente de la relación con la droga (incidencia del paciente  $>1\%$ )

Efectos adversos	Número de pacientes %
<i>Sistema digestivo</i>	
- Diarrea	7* (3,9%)
- Gastroenteritis	2 (1,1%)
- Vómitos	2* (1,1%)
<i>Piel</i>	
- Rash	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%)

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

Tabla 15. Experiencias clínicas adversas más frecuentes independientemente de la relación con la droga (incidencia del paciente  $>1\%$ )

Efectos adversos	Número de pacientes (%)
<i>Sistema digestivo</i>	
- Diarrea	4 (3,0%)
- Candidiasis oral	2 (1,5%)
<i>Piel</i>	
- Rash	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%)



Laboratorios  
RICHMOND

7013

IMISTATIN®



Tabla 16. Pacientes ( $\geq 3$  meses de edad) con preterapia normal pero valores de laboratorio anormales durante la terapia.

Parámetro de laboratorio	Anormalidad	Número de pacientes con anomalías/ Número de pacientes con laboratorio hecho (%)
Hemoglobina	Edad <5 meses <10g% 6 meses-12 años <11,5g%	19/129 (14,7%)
Hematocrito	Edad <5 meses <30vol% 6 meses-12 años <34,5vol%	23/129 (17,8%)
Neutrófilos	$\leq 1000/\text{mm}^3$	4/123 (3,3%)
Eosinófilos	$\geq 7\%$	15/117 (12,8)
Recuento de plaquetas	$\geq 500.000/\text{mm}^3$	16/119 (13,4)
Proteína en orina	$\geq 1$	8/97 (8,2)
Creatinina sérica	$>1,2 \text{ U/l}$	0/105 (0)
Nitrógeno ureico sanguíneo	$>22 \text{ U/l}$	0/108(0)
AST (SGOT)	$>36 \text{ U/l}$	14/78 (17,9)
ALT (SGPT)	$>30 \text{ U/l}$	10,93 (10,8)

Tabla 17. Pacientes (<3 meses de edad) con preterapia normal pero valores de laboratorio anormales durante la terapia.

Parámetro de laboratorio	Número de pacientes con anomalías* (%)
Recuento de Eosinófilos $\uparrow$	11 (9,0%)
Hemoglobina $\downarrow$	3 (2,0%)
Hematocrito $\uparrow$	1(1,0%)
Recuento de plaquetas $\uparrow$	5(4,0%)
Recuento de plaquetas $\downarrow$	2(2,0%)
Creatinina sérica $\uparrow$	5(5,0%)
Bilirrubina $\uparrow$	3(3,0%)
Bilirrubina $\downarrow$	1(1,0%)
AST (SGOT) $\uparrow$	5(6,0%)
ALT (SGPT) $\uparrow$	3(3,0%)
Fosfatasa alcalina sérica $\uparrow$	2(3,0%)

\* El denominador usado para los porcentajes fue el número de pacientes para quienes el ensayo fue realizado durante o posteriormente al tratamiento, y por lo tanto varía según cada ensayo.



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

## **SOBREDOSIFICACION**

La toxicidad intravenosa aguda de Imipenem/Cilastatina sódica en una proporción de 1:1 fue estudiada en ratones a dosis de 751 a 1359mg/kg. Luego de la administración de la droga, se produjo rápidamente ataxia y se observaron convulsiones clónicas en aproximadamente 45 minutos. Las muertes ocurrieron dentro de los 4 a 56 minutos a todas las dosis.

La toxicidad intravenosa aguda de Imipenem/Cilastatina se produjo dentro de los 5-10 minutos en ratas de 771 a 1583 mg/kg. En todos los grupos de dosis, las hembras tuvieron actividad disminuida, bradipnea y ptosis con convulsiones clónicas que precedieron la muerte; en machos, la ptosis fue vista en todos los niveles de dosis mientras que los temblores y las convulsiones clónicas fueron vistas en todas menos en las dosis más bajas (771mg/kg).

En otro estudio en ratas, las hembras mostraron ataxia, bradipnea, y disminución de la actividad en todas menos en las dosis bajas (550mg/kg); las muertes fueron precedidas de convulsiones clónicas. Los machos mostraron temblores en todas las dosis y convulsiones clónicas y ptosis se vieron en dos de las dosis altas (1130 y 1734 mg/kg). Las muertes ocurrieron entre 6 y 88 minutos con dosis de 771 y 1734mg/kg.

En el caso de sobredosificación, se debe discontinuar Imipenem/Cilastatina sódica, tratar sintomáticamente e instituir medidas de soporte según se requiera. Imipenem/Cilastatina sódico es hemodializable. Sin embargo, la utilidad de este procedimiento en la sobredosificación es cuestionable.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

## **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 30 ml, o 1 frasco ampolla de 125 ml.

## **CONSERVACION**

Debe almacenarse a una temperatura menor a 30°C.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

31

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

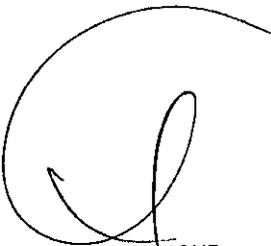
**CERTIFICADO Nº 45.178**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 Nº519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**  
Laboratorios Fabra S.A.  
Instituto biológico contemporáneo S.A.  
Klonal S.R.L.

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

"Fecha de revisión última....."



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

32



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**IMISTATIN®**  
**IMIPENEM MONOHIDRATO, EQUIVALENTE A ANHIDRO 500 mg**  
**CILASTATINA SÓDICA, EQUIVALENTE A CILASTATINA 500 mg**  
**Inyectable intravenoso**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla con la droga contiene:

Imipenem monohidrato, equivalente a Imipenem anhidro 500 mg  
Cilastatina sódica, equivalente a Cilastatina ácida 500 mg  
Bicarbonato de sodio 20mg

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

## 1. ¿QUÉ ES IMISTATIN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Imipenem/cilastatina pertenecen al grupo de medicamentos llamados antibióticos carbapenemes. Éste mata a un rango amplio de bacterias (gérmenes) que causan infecciones en varias partes del cuerpo en humanos y niños de más de un año de edad.

### Tratamiento

Su médico le ha prescrito Imipenem/cilastatina porque tiene uno (o más) de los siguientes tipos de infecciones:

- Infecciones abdominales complicadas
- Infecciones que afectan a los pulmones (neumonía)
- Infecciones que puede contraer durante o luego del parto.
- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Imipenem/Cilastatina puede administrarse en pacientes con recuento de células blancas bajo, quienes tienen fiebre que se sospecha que sea debido a una infección bacteriana.

Imipenem/Cilastatina puede ser usada para tratar infecciones bacterianas de la sangre que pueden estar asociados con un tipo de infección ya mencionado.

## 2. ¿QUÉ NECESITA SABER MI MEDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR IMISTATIN®?

### No tome Imipenem/Cilastatina

- Si usted es alérgico (hipersensibilidad) a Imipenem, cilastatina o cualquier otro ingrediente de este medicamento.
- Si usted es alérgico (hipersensibilidad) a otros antibióticos como a las penicilinas, cefalosporinas o carbapenemes.

### Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de usar Imipenem/cilastatina. Dígale a su doctor sobre cualquier condición médica que usted tenga, incluyendo:

- Alergias a cualquiera de las medicinas incluyendo antibióticos (tratamiento para reacciones alérgicas repentinas que amenazan la vida y que requieren tratamiento médico inmediato)

LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica.  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

- Colitis o alguna otra enfermedad gastrointestinal.
- Cualquier desorden del sistema nervioso central como temblores localizados o convulsiones epilépticas.
- Problemas hepáticos, renales o urinarios.

Usted puede desarrollar un test positivo (test de Coombs) el cual indica la presencia de anticuerpos que pueden destruir las células rojas de la sangre.

Dígale a su doctor si está tomando medicinas llamadas ácido valproico o valproato de sodio.

#### Niños

Imipenem/Cilastatina no es recomendada en niños menores a un año de edad o niños con problemas renales.

#### **Otras medicinas o Imipenem/Cilastatina**

Dígale a su médico o a su farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar alguna otra droga.

Dígale a su médico si está tomando ganciclovir el cual es usado para el tratamiento de algunas infecciones virales.

También, dígame a su doctor si está tomando medicinas llamadas ácido valproico o valproato de sodio (usado para el tratamiento de epilepsia, desorden bipolar, migraña o esquizofrenia) o algún anticoagulante sanguíneo como es la warfarina.

Su médico decidirá cuando deberá usar Imipenem/Cilastatina en combinación con estas drogas.

#### **Embarazo o lactancia**

Si está embarazada o lactando, piensa que puede estar embarazada o esta planeando tener un bebé, pregúntele a su médico o farmacéutico sobre las advertencias tomando este medicamento.

Imipenem/Cilastatina no ha sido estudiado en embarazadas. Imipenem/Cilastatina no debe ser usado durante el embarazo a menos que su médico decida que el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

7013



**IMISTATIN®**

Pequeñas cantidades de este medicamento pueden pasar a la leche materna y pueden afectar al bebé. Sin embargo, su médico decidirá si debe usar Imipenem/Cilastatina mientras amamanta.

### **Manejo y uso de maquinarias**

Hay algunos efectos adversos asociados con este prospecto (como ver, oír, o sentir algo que no está ahí, mareos, somnolencia, vértigo) que pueden afectar a algunos pacientes habilitados a manejar u operar maquinarias.

### **3. ¿CÓMO TOMAR IMISTATIN®?**

Imipenem/Cilastatina debe ser preparado y dado a usted por su médico u otro profesional de la salud. Su médico decidirá cuanto Imipenem/cilastatina necesita.

#### **Método de administración**

Imipenem/cilastatina es dado por vía intravenosa (por vena) durante 20-30 minutos a una dosis  $\leq 500\text{mg}/500\text{mg}$  o 40-60 minutos por una dosis de  $>500\text{mg}/500\text{mg}$ .

#### Uso en niños

La dosis usual para niños  $\geq 1$  año de edades 15/15 o 25/25 mg/kg/dosis cada 6 horas. Imipenem/cilastatina no está recomendado en niños de un año de edad o en niños con problemas renales.

#### Uso en adultos y adolescentes

La dosis usual de Imipenem/cilastatina para adultos y adolescentes es 500mg/500mg cada 6 horas o 1.000mg/1.000mg cada 6 u 8 horas. Si usted tiene problemas renales o pesa menos de 70kg, su médico debe disminuirle la dosis.

#### **Si usa más Imipenem/cilastatina del que debe**

Los de sobredosis pueden incluir convulsiones, confusión, temblores, náusea, vómitos, baja presión sanguínea o baja frecuencia cardíaca. Si usted está preocupado por haber tomado mucho Imipenem/cilastatina, contáctese con su médico u otro profesional de la salud inmediatamente.

#### **Si olvida de tomar Imipenem/cilastatina**

Si está preocupado por haber olvidado de tomar una dosis, contacte a su médico o a otro profesional de la salud inmediatamente.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica,  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

7013



**IMISTATIN®**

No tome una dosis doble si se olvidó de tomar una dosis.

#### **Si deja de tomar Imipenem/cilastatina**

No deje de tomar Imipenem/cilastatina a menos que su médico le diga.

Si usted tiene alguna pregunta respecto al uso de este medicamento, pregúntele a su médico o farmacéutico.

#### **4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?**

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, sin embargo no todos lo tienen.

La frecuencia de los posibles efectos adversos enlistado a continuación se define por el empleo de la siguiente convención:

- Muy común: afecta a más de 1 de cada 10 pacientes.
- Común: afecta a 1-10 de cada 100 pacientes.
- Poco común: afecta a 1-10 de cada 1.000 pacientes.
- Raro: afecta a 1-10 de cada 10.000 pacientes.
- Muy raro: afecta a 1 de cada 10.000 pacientes.
- No conocido: la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

##### **Común**

- Náusea, vómitos, diarrea: la náusea y el vomito parecen ocurrir más frecuentemente en los países con bajo número de células sanguíneas blancas.
- Hinchazón y enrojecimiento a lo largo de las venas que es extremadamente sensible cuando se toca.
- Rash
- Función hepática anormal detectada por análisis de sangre.
- Aumento de algunas células sanguíneas.

##### **Poco común**

- Enrojecimiento local de la piel.
- Dolor local y formación de una protuberancia firme en el sitio de inyección.
- Picazón de la piel
- Urticaria
- Fiebre

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

- Trastornos de la sangre que afectan a los componentes celulares de la sangre y generalmente detectados por los análisis de sangre (los síntomas pueden ser cansancio, palidez de la piel, y moretones prolongado después de la lesión)
- Función sanguínea, renal, hepática anormal, detectados por análisis de sangre.
- Temblores y espasmos incontrolados de los músculos.
- Convulsiones.
- Trastornos psiquiátricos (como cambios de humor y alteraciones en el juicio)
- Ver, oír o sentir algo que no está ahí (alucinaciones)
- Confusión
- Mareos, somnolencia
- Presión arterial baja

#### Raro

- Las reacciones alérgicas incluyendo rash, hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta (con dificultad para respirar o tragar), y/o presión arterial baja. **Si estos efectos secundarios se producen durante la recepción o después de recibir Imipenem/Cilastatina, debe detenerse la medicación y ponerse inmediatamente en contacto con su médico.**

- Descamación de la piel (necrólisis epidérmica tóxica)
- Reacciones cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme)
- Erupción cutánea grave con pérdida de piel y el cabello (dermatitis exfoliativa)
- Infección por hongos (candidiasis)
- Tinción de los dientes y/o lengua
- Inflamación del colon con diarrea severa
- Alteraciones en el gusto
- Incapacidad del hígado para realizar la función normal
- Inflamación del hígado
- Incapacidad del riñón para realizar la función normal
- Cambios en la cantidad de orina, cambios en el color de la orina
- Enfermedades del cerebro, sensación de hormigueo (hormigueos), temblor localizado.
- Pérdida de la audición.

#### Muy raro

- Pérdida severa de la función hepática debido a la inflamación (hepatitis fulminante).

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

7013



**IMISTATIN®**

- Inflamación del estómago o el intestino (gastroenteritis).
- Inflamación del intestino con diarrea sanguinolenta (colitis hemorrágica).
- Lengua hinchada y roja, crecimiento excesivo de las proyecciones normales en la lengua que le dan un aspecto peludo, ardor de estómago, dolor de garganta, aumento de la producción de saliva.
- Dolor de estómago.
- Sensación vértigo, dolor de cabeza.
- Zumbido en los oídos (tinnitus)
- Dolor en varias articulaciones, debilidad.
- Ritmo cardíaco irregular, latido cardíaco fuerte o rápido.
- Malestar en el pecho, dificultad para respirar, respiración anormalmente rápida y superficial, dolor en la columna vertebral superior
- Enrojecimiento, coloración azulada de la cara y los labios, cambios en la textura de la piel, sudoración excesiva
- Picazón de la vulva en las mujeres
- Cambios en las cantidades de células sanguíneas.
- Empeoramiento de una enfermedad poco frecuente asociada a debilidad muscular (agravamiento de la miastenia grave)

Si usted tiene alguno de los siguientes efectos adversos, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no enlistado en este prospecto.

## 5. CONSERVACIÓN

Debe almacenarse a una temperatura menor a 30°C.

## 6. PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 30 ml, o 1 frasco ampolla de 125 ml.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvija Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

7013



IMISTATIN®

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 45.178**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que  
está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT  
responde 0800-333-1234"*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:  
Laboratorios Fabra S.A.  
Instituto biológico contemporáneo S.A.  
Klonal S.R.L.**

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

"Fecha de revisión última....."

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada