

Anexo III

Resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto

Nota: Esta versión del RCP, del etiquetado y del prospecto es la válida en el momento de la decisión tomada por la Comisión.

Una vez tomada esa decisión, las autoridades competentes de los Estados miembros, en contacto con el Estado miembro de referencia, actualizará la información del producto según sea necesario. Por consiguiente, el RCP, el etiquetado y el prospecto que aquí aparecen pueden no representar necesariamente el texto actual.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TIENAM y nombres asociados (ver Anexo I) 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión
[Ver anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene imipenem monohidrato, equivalente a 500 mg de imipenem anhidrato y cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina.

Cada vial contiene bicarbonato sódico equivalente a aproximadamente 1,6 mEq de sodio (aproximadamente 37,6 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión intravenosa

Polvo blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TIENAM está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de 1 año o más (ver secciones 4.4 y 5.1):

- infecciones intra-abdominales complicadas
- neumonía grave, incluidas neumonía hospitalaria y asociada a ventilación
- infecciones intraparto y postparto
- infecciones complicadas del tracto urinario
- infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos

TIENAM puede utilizarse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que obedece a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con o se sospecha que se asocia a cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Debe prestarse atención a las directrices oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las recomendaciones de dosis de TIENAM representan la cantidad de imipenem/cilastatina que se deben administrar.

La dosis diaria de TIENAM se debe basar en el tipo y la gravedad de la infección, el (los) patógeno(s) aislado(s), la función renal del paciente y el peso corporal (ver también sección 4.4 y 5.1).

Adultos y adolescentes

Para pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 70 ml/min/ $1,73$ m²), los regímenes posológicos recomendados son:

500 mg/500 mg cada 6 horas Ó
1.000 mg/1.000 mg cada 8 horas Ó cada 6 horas

Se recomienda que, en caso de sospecha o infecciones demostradas causadas por microorganismos menos sensibles (como *Pseudomonas aeruginosa*) e infecciones muy graves (p. ej. en pacientes neutropénicos con fiebre), se administren 1.000 mg/1.000 mg cada seis horas.

Una reducción en las dosis es necesaria cuando:

- el aclaramiento de creatinina es ≤ 70 ml/min/ $1,73$ m² (ver tabla 1) ó
- el peso corporal es < 70 kg. La dosis proporcionada en los pacientes < 70 kg se calcularía usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Peso corporal real (kg)} \times \text{dosis estándar}}{70 \text{ (kg)}}$$

La dosis total diaria máxima no debe exceder de 4.000 mg/4.000 mg por día.

Insuficiencia renal

Para determinar la dosis reducida en adultos con insuficiencia renal:

1. Se debe seleccionar la dosis total diaria (p. ej. 2.000/2.000, 3.000/3.000 ó 4.000/4.000 mg) que sería normalmente aplicada a pacientes con una función renal normal.
2. De la tabla 1, se selecciona el régimen posológico reducido adecuado de acuerdo con el aclaramiento de creatinina del paciente. Para los tiempos de infusión, véase Forma de administración.

Tabla 1: Dosis reducida en adultos con insuficiencia renal y peso corporal ≥ 70 kg *

| Dosis total diaria en pacientes con función renal normal (mg/día) | Aclaramiento de creatinina (ml/min/ $1,73$ m ²) | | |
|---|---|-------------|-----------------|
| | 41-70 | 21-40 | 6-20 |
| | dosis en mg (horas de intervalo) | | |
| 2.000/2.000 | 500/500 (8) | 250/250 (6) | 250/250 (12) |
| 3.000/3.000 | 500/500 (6) | 500/500 (8) | 500/500 (12) ** |
| 4.000/4.000 | 750/750 (8) | 500/500 (6) | 500/500 (12) ** |

* Debe realizarse otra reducción proporcionada de la dosis administrada en pacientes con un peso corporal < 70 kg. La dosis proporcionada en los pacientes < 70 kg se calcularía dividiendo el peso corporal real del paciente (en kg) por 70 kg multiplicado por la dosis respectiva recomendada en la Tabla 1.

** Cuando se utiliza la dosis de 500 mg/500 mg en pacientes con aclaramientos de creatinina de 6 a 20 ml/min/ $1,73$ m², podría haber un aumento del riesgo de convulsiones.

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

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

Pacientes en hemodiálisis

Al tratar a pacientes con aclaramientos de creatinina ≤ 5 ml/min/ $1,73$ m² que estén sometidos a diálisis, se deben utilizar las recomendaciones de dosis para pacientes con aclaramientos de creatinina de 6 a 20 ml/min/ $1,73$ m² (ver tabla 1).

Tanto imipenem como cilastatina se eliminan de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir TIENAM después de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas desde el final de la sesión de hemodiálisis. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes en diálisis, especialmente los que tienen antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (SNC); en pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda TIENAM cuando el beneficio supera el riesgo posible de crisis convulsivas (ver sección 4.4).

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

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población anciana

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes ancianos con función renal normal (ver sección 5.2).

Población pediátrica ≥ 1 año de edad

En pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad, la dosis recomendada es de 15/15 ó 25/25 mg/kg/dosis, administrada cada 6 horas.

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

Población pediátrica < 1 año de edad

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

Población pediátrica con insuficiencia renal

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosificación a pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl). Ver sección 4.4.

Forma de administración

TIENAM debe reconstituirse y posteriormente diluirse (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6) antes de la administración. Cada dosis ≤ 500 mg/500 mg se debe administrar mediante perfusión intravenosa a lo largo de 20 a 30 minutos. Cada dosis > 500 mg/500 mg se debe perfundir a lo largo de 40 a 60 minutos. En pacientes que desarrollan náuseas durante la infusión, puede reducirse la velocidad de perfusión.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano de tipo carbapenem
- Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea intensa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

La selección de imipenem/cilastatina para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la idoneidad del uso de un agente antibacteriano de tipo carbapenem en base a factores como la gravedad de la infección, la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de selección de bacterias resistentes a carbapenemes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente mortales en pacientes que recibían tratamiento con betalactámicos. Es más probable que se produzcan estas reacciones en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar tratamiento con TIENAM, debe hacerse una encuesta cuidadosa acerca de reacciones de hipersensibilidad previas a carbapenemes, penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos (ver sección 4.3). Si se produce una reacción alérgica a TIENAM, suspenda inmediatamente el tratamiento. **Las reacciones anafilácticas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.**

Trastornos hepáticos

Se debe vigilar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con imipenem/cilastatina debido al riesgo de toxicidad hepática (tal como aumento de las transaminasas, insuficiencia hepática y hepatitis fulminante).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: se debe vigilar la función hepática en los pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos durante el tratamiento con imipenem/cilastatina. No es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Trastornos hematológicos

Durante el tratamiento con imipenem/cilastatina podría desarrollarse una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

Espectro antibacteriano

Se debe tener en cuenta el espectro antibacteriano de imipenem/cilastatina antes de comenzar cualquier tratamiento empírico, especialmente en enfermedades potencialmente mortales. Además, es necesario tener precaución, debido a la limitada sensibilidad a imipenem/cilastatina de patógenos específicos asociados, p. ej., a infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos. El uso de imipenem/cilastatina no es de elección para el tratamiento de estos tipos de infecciones, a menos que el patógeno está ya documentado y se sepa que es sensible o existe una sospecha muy elevada de que los patógenos más probables serían sensibles a este tratamiento. Podría estar indicado el uso simultáneo de un agente anti-SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) adecuado, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se demuestre que existen infecciones producidas por este patógeno. Podría estar indicado el uso simultáneo de un aminoglucósido, en las indicaciones aprobadas, cuando se sospeche o se haya demostrado que existen infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (ver sección 4.1).

Interacción con ácido valproico

No se recomienda el uso simultáneo de imipenem/cilastatina y ácido valproico/valproato sódico (ver sección 4.5).

Clostridium difficile

Se han notificado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con imipenem/cilastatina y con casi todos los demás agentes antibacterianos y pueden ser desde leves hasta potencialmente mortales. Es importante valorar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de imipenem/cilastatina (ver sección 4.8). Se debe valorar la suspensión del tratamiento con imipenem/cilastatina y la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristalsis.

Meningitis

TIENAM no está recomendado para la terapia de meningitis.

Trastornos del Sistema nervioso central

Se han notificado reacciones adversas en el SNC, como actividad mioclónica, estados confusionales o crisis convulsivas, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas de acuerdo con la función renal y el peso corporal. Estas experiencias se han notificado especialmente en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o compromiso de la función renal, en

los que se podría producir acumulación de los fármacos administrados. Por tanto, se insta al cumplimiento estricto de las pautas de dosis recomendadas especialmente en estos pacientes (ver sección 4.2). Se debe continuar el tratamiento con anticonvulsivantes en pacientes con antecedentes convulsivos.

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

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

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m² no deben recibir TIENAM a menos que se instaure hemodiálisis en el plazo de 48 horas. En pacientes en hemodiálisis, sólo se recomienda TIENAM cuando el beneficio supera el riesgo potencial de crisis (ver sección 4.2).

Uso pediátrico

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de TIENAM en niños menores de 1 año de edad o pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl). Véase también más arriba en Trastornos del Sistema nervioso central.

TIENAM 500 mg/500 mg contiene 37,6 mg de sodio (1,6 mEq), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han notificado descensos de los niveles de ácido valproico que podrían caer por debajo del rango terapéutico cuando se administró ácido valproico simultáneamente con agentes de tipo carbapenem. Los niveles reducidos de ácido valproico pueden conducir a control insuficiente de las crisis; por tanto, no se recomienda el uso simultáneo de imipenem y ácido valproico/valproato sódico y deben valorarse tratamientos antibacterianos o anticonvulsivantes alternativos (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de imipenem/cilastatina en mujeres

embarazadas.

Los estudios en monas gestantes han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Sólo se debe utilizar TIENAM durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Imipenem y cilastatina se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades. Se produce poca absorción de cualquiera de los compuestos después de la administración oral. Por tanto, es poco probable que el lactante se vea expuesto a cantidades significativas. Si se considera necesario el uso de TIENAM, se debe sopesar el beneficio de la lactancia materna para el niño con el posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales del tratamiento de imipenem/cilastatina sobre la fertilidad en varones o mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, existen algunos efectos secundarios (como alucinaciones, mareo, somnolencia y vértigo) asociados a este producto que podrían afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos que incluyeron a 1.723 pacientes tratados con imipenem/cilastatina intravenoso, las reacciones adversas sistémicas comunicadas con más frecuencia, consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, fueron náuseas (2,0%), diarrea (1,8%), vómitos (1,5%), erupción cutánea (0,9%), fiebre (0,5%), hipotensión (0,4%), convulsiones (0,4%) (ver sección 4.4), mareos (0,3%), prurito (0,3%), urticaria (0,2%), somnolencia (0,2%). Del mismo modo, las reacciones adversas locales notificadas con más frecuencia fueron flebitis/tromboflebitis (3,1%), dolor en el lugar de la inyección (0,7%), eritema en el lugar de la inyección (0,4%) e induración de la vena (0,2%). También se comunican con frecuencia aumentos de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos o durante la experiencia poscomercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran por clase órgano/sistema y frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

| Sistema/órgano | Frecuencia | Acontecimiento |
|--|-------------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Raras | colitis pseudomembranosa, candidiasis |
| | Muy raras | gastroenteritis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | eosinofilia |
| | Poco frecuentes | pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis |
| | Raras | agranulocitosis |
| Trastornos del sistema inmunológico | Muy raras | anemia hemolítica, depresión de la médula ósea |
| Trastornos psiquiátricos | Rara | reacciones anafilácticas |
| | Poco frecuentes | alteraciones psíquicas, incluidas alucinaciones y estados confusionales |
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuentes | convulsiones, actividad mioclónica, mareos, somnolencia |
| | Raras | encefalopatía, parestesias, temblor focal, perversión del sentido del gusto |
| | Muy raras | agravamiento de miastenia grave, cefalea |
| Trastornos del oído y del laberinto | Raras | pérdida auditiva |
| | Muy raras | vértigo, acúfenos |
| Trastornos cardíacos | Muy raras | cianosis, taquicardia, palpitaciones |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | tromboflebitis |
| | Poco frecuentes | hipotensión |
| | Muy raras | rubor |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy raras | disnea, hiperventilación, dolor faríngeo |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | diarrea, vómitos, náuseas Las náuseas y/o los vómitos relacionados con el medicamento parecen producirse con más frecuencia en pacientes granulocitopénicos que en pacientes no granulocitopénicos tratados con TIENAM |
| | Raras | tinción de los dientes y/o la lengua |
| | Muy raras | colitis hemorrágica, dolor abdominal, ardor de estómago, glositis, hipertrofia de las papilas linguales, aumento de la salivación |
| Trastornos hepatobiliares | Raras | insuficiencia hepática, hepatitis |
| | Muy raras | hepatitis fulminante |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | erupción (p. ej., exantematosa) |
| | Poco frecuentes | urticaria, prurito. |
| | Raras | necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa |
| | Muy raras | hiperhidrosis, cambios en la textura de la piel |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy raras | poliartralgias, dolor de la columna dorsal |

| Sistema/órgano | Frecuencia | Acontecimiento |
|---|-------------------|---|
| Trastornos renales y urinarios | Raras | insuficiencia renal aguda, oliguria/anuria, poliuria, cambios de coloración de la orina (inofensivos y que no deben confundirse con la hematuria) Es difícil valorar el papel de TIENAM en los cambios de la función renal, porque habitualmente han estado presentes factores que predisponen a azotemia prerrenal o deterioro de la función renal. |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Muy raras | prurito vulvar |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Poco frecuentes | fiebre, dolor local e induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección |
| Exploraciones complementarias | Muy raras | molestias torácicas, astenia/debilidad |
| | Frecuentes | aumento de las transaminasas séricas, aumento de la fosfatasa alcalina sérica |
| | Poco frecuentes | Prueba de Coombs directa positiva, tiempo de protrombina prolongado, disminución de la hemoglobina, aumento de la bilirrubina sérica, elevaciones de la creatinina sérica, elevaciones del nitrógeno ureico en sangre |

Pediátricos (≥ 3 meses de edad)

En estudios de 178 pacientes pediátricos ≥ 3 meses de edad, las reacciones adversas notificadas fueron coherentes con las notificadas en adultos.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis que pueden producirse son coherentes con el perfil de reacciones adversas; pueden incluir convulsiones, confusión, temblores, náuseas, vómitos, hipotensión, bradicardia. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con TIENAM. Imipenem-cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, se desconoce la utilidad de este procedimiento en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01D H51

Mecanismo de acción

TIENAM consta de dos componentes: Imipenem y cilastatina sódica en una proporción 1:1 en peso.

Imipenem, también conocido como N-formimidoil-tienamicina, es un derivado semisintético de la tienamicina, el compuesto original producido por la bacteria filamentosa *Streptomyces cattleya*.

Imipenem ejerce su actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas a través de la unión a proteínas transportadoras de penicilinas (PBP).

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

De forma similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo durante el cual las concentraciones de imipenem superan la CMI ($T > CMI$) es lo que mejor se correlaciona con la eficacia.

Mecanismos de resistencia

La resistencia al imipenem podría deberse a lo siguiente:

- Disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (debido a disminución de la producción de porinas)
- El imipenem podría ser eliminado activamente desde la célula con una bomba de flujo.
- Reducción de la afinidad de las PBP por imipenem
- El imipenem es estable a la hidrólisis producida por la mayoría de las betalactamasas, incluidas las penicilinasas y las cefalosporinasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, a excepción de las betalactamasas que hidrolizan carbapenemes, relativamente raras. Las especies resistentes a otros carbapenemes generalmente expresan resistencia cruzada al imipenem. No existe resistencia cruzada basada en la diana entre el imipenem y agentes de las clases de las quinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las tetraciclinas.

Puntos de corte

Los puntos de corte de CMI del EUCAST para distinguir los patógenos sensibles (S) de los resistentes (R) son los siguientes (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S \leq 4 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: Deducida a partir de la sensibilidad a la cefoxitina
- *Enterococcus* spp.: S \leq 4 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: La sensibilidad a los betalactámicos de los estreptococos beta-hemolíticos de grupos A, B, C y G se deduce a partir de la sensibilidad a la penicilina.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- Otros estreptococos⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Moraxalla catarrhalis*⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Hay pruebas insuficientes de que la *Neisseria gonorrhoeae* sea un buen objetivo para el tratamiento con imipenem.
- Anaerobios grampositivos: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- Anaerobios gramnegativos: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- Puntos de corte no relacionados con especies específicas: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l

¹ Las especies de *Proteus* y *Morganella* no se consideran dianas susceptibles de tratamiento con imipenem.

² Los puntos de corte para *Pseudomonas* se relacionan con tratamiento frecuente a dosis altas (1 g cada 6 horas).

³ La sensibilidad de los estafilococos a los carbapenemes se deduce a partir de la sensibilidad a la cefoxitina.

⁴ Las cepas con valores de CMI por encima del punto de corte de sensibilidad son muy raras o todavía no se han comunicado. La identificación y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana sobre cualquiera de dichos aislados deben repetirse y si se confirma el resultado, debe enviarse el aislado a un laboratorio de referencia. Hasta que haya pruebas relativas a la respuesta clínica de aislados confirmados con CMI por encima del punto de corte actual de resistencia, deben notificarse como resistentes.

⁵ El punto de corte no relacionado con ninguna especie específica se ha determinado fundamentalmente de acuerdo con datos FC/FD y es independiente de las distribuciones de CMI de

especies concretas. Se utilizan sólo en especies no mencionadas en la revisión de los puntos de corte relacionados con especies específicas o en las notas al pie.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida podría variar geográficamente y con el tiempo, en especies seleccionadas, y es deseable conocer la información local sobre resistencia, especialmente al tratar infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe solicitar asesoramiento a expertos cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad del agente, en al menos algún tipo de infección, sea cuestionable.

| |
|--|
| Especies frecuentemente sensibles: |
| Anaerobios grampositivos: |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)* |
| <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (sensible a meticilina) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Grupo de <i>Streptococcus viridans</i> |
| Aerobios gramnegativos: |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| Anaerobios grampositivos: |
| <i>Clostridium perfringens</i> ** |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.** |
| Anaerobios gramnegativos: |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Fusobacterium</i> spp. |
| <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> |
| <i>Prevotella</i> spp. |
| <i>Veillonella</i> spp. |
| |
| Especies en las que la resistencia adquirida podría ser un problema: |
| Aerobios gramnegativos: |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| |
| Especies con resistencia intrínseca: |
| Aerobios grampositivos: |
| <i>Enterococcus faecium</i> |
| Aerobios gramnegativos: |
| Algunas cepas de <i>Burkholderia cepacia</i> (antes <i>Pseudomonas cepacia</i>) |
| <i>Legionella</i> spp. |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (antes <i>Xanthomonas maltophilia</i> , antes <i>Pseudomonas maltophilia</i>) |
| |

| |
|---|
| Especies frecuentemente sensibles: |
| Otros: |
| <i>Chlamydia</i> spp. |
| <i>Chlamydophila</i> spp. |
| <i>Mycoplasma</i> spp. |
| <i>Ureoplasma urealyticum</i> |

* Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a imipenem/cilastatina.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Imipenem

Concentraciones plasmáticas

En voluntarios sanos, la perfusión intravenosa de TIENAM a lo largo de 20 minutos produjo niveles plasmáticos máximos de imipenem que oscilaban de 12 a 20 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 58 µg/ml para la dosis de 500 mg/500 mg y de 41 a 83 µg/ml para la dosis de 1000 mg/1000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de imipenem después de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg /1000 mg fueron 17, 39 y 66 µg/ml, respectivamente. A estas dosis, los niveles plasmáticos de imipenem caen por debajo de 1 µg/ml o menos en cuatro a seis horas.

Distribución

La unión del imipenem a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 20%.

Biotransformación y eliminación

Cuando se administra solo, el imipenem se metaboliza en los riñones por parte de la deshidropeptidasa-I. Las recuperaciones urinarias individuales variaron del 5 al 40%, con un promedio de recuperación del 15-20% en varios estudios.

La cilastatina es un inhibidor específico de la enzima deshidropeptidasa-I e inhibe eficazmente el metabolismo del imipenem, de modo que la administración simultánea de imipenem y cilastatina permite alcanzar niveles antibacterianos terapéuticos de imipenem tanto en la orina como en el plasma.

La semivida plasmática de imipenem fue de una hora. Aproximadamente el 70% del antibiótico administrado se recuperó intacto en la orina en el plazo de diez horas y no se detectó más excreción urinaria de imipenem. Las concentraciones urinarias de imipenem superaron los 10 µg/ml durante hasta ocho horas después de una dosis de 500 mg/500 mg de TIENAM. El resto de la dosis administrada se recuperó en la orina como metabolitos sin actividad antibacteriana y la eliminación fecal de imipenem fue prácticamente nula.

No se ha observado acumulación de imipenem en el plasma o la orina con regímenes de TIENAM, administrados con frecuencias de hasta cada seis horas, en pacientes con función renal normal.

Cilastatina

Concentraciones plasmáticas

Los niveles plasmáticos máximos de cilastatina, después de una perfusión intravenosa de 20 minutos de TIENAM, oscilaron de 21 a 26 µg/ml para la dosis de 250 mg/250 mg, de 21 a 55 µg/ml con la dosis de 500 mg/500 mg y de 56 a 88 µg/ml con la dosis de 1000 mg/1000 mg. Los niveles plasmáticos máximos medios de cilastatina después de las dosis de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg y 1000 mg /1000 mg fueron 22, 42 y 72 µg/ml, respectivamente.

Distribución

La unión de la cilastatina a proteínas séricas humanas es de aproximadamente el 40%.

Biotransformación y eliminación

La semivida plasmática de la cilastatina es de aproximadamente una hora. Aproximadamente el 70-80% de la dosis de cilastatina se recuperó inalterada en la orina como cilastatina en el plazo de 10 horas después de la administración de TIENAM. Posteriormente, no apareció más cilastatina en la orina. Aproximadamente el 10% se encontró como metabolito N-acetilo, que tiene actividad inhibidora frente a la deshidropeptidasa comparable a la de la cilastatina. La actividad de la deshidropeptidasa-I en el riñón volvió a niveles normales poco después de la eliminación de la cilastatina del torrente sanguíneo.

Insuficiencia renal

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de TIENAM, el área bajo la curva (AUC) para el imipenem se multiplicó por 1,1, 1,9 y 2,7 en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (ClCr) 50-80 ml/min/1,73 m²), moderada (ClCr 30-<50 ml/min/1,73 m²) y grave (ClCr <30 ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (ClCr >80 ml/min/1,73 m²) y las AUC de la cilastatina se multiplicaron por 1,6, 2,0 y 6,2 en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Después de una dosis intravenosa única de 250 mg/250 mg de TIENAM administrada 24 horas después de la hemodiálisis, las AUC del imipenem y la cilastatina fueron 3,7 y 16,4 veces mayores, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. La recuperación urinaria, el aclaramiento renal y el aclaramiento plasmático de imipenem y cilastatina disminuyen al disminuir la función renal después de la administración intravenosa de TIENAM. Es necesario el ajuste de la dosis para pacientes con deterioro de la función renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética de imipenem en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a la magnitud limitada del metabolismo hepático del imipenem, no se espera que su farmacocinética se vea afectada por la insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Pacientes pediátricos

El aclaramiento promedio (Cl) y volumen de distribución (Vd) de imipenem fueron aproximadamente un 45% mayor en pacientes pediátricos (3 meses a 14 años) en comparación con adultos. El AUC para imipenem después de la administración de 15/15 mg/kg de peso corporal de imipenem/cilastatina a pacientes pediátricos fue aproximadamente un 30% mayor que la exposición en adultos que recibieron una dosis de 500 mg/500 mg. A la dosis más alta, la exposición después de la administración de 25/25 mg/kg de imipenem/cilastatina a niños fue un 9% más alta en comparación con la exposición en adultos que recibieron una dosis de 1.000 mg/1.000 mg.

Ancianos

En voluntarios ancianos sanos (de 65 a 75 años de edad con función renal normal para su edad), la farmacocinética de una dosis única de TIENAM 500 mg/500 mg administrados por vía intravenosa a lo largo de 20 minutos fue coherente con la esperada en sujetos con insuficiencia renal leve en los que no se considera necesaria la modificación de la dosis. Las semividas plasmáticas medias de imipenem y cilastatina fueron de $91 \pm 7,0$ minutos y 69 ± 15 minutos, respectivamente. La administración de múltiples dosis no tiene efecto sobre la farmacocinética de imipenem o cilastatina y no se observó acumulación de imipenem/cilastatina (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgo especial para los seres humanos basado en los estudios de toxicidad de dosis repetidas y de genotoxicidad.

Los estudios en animales demostraron que la toxicidad producida por el imipenem, como entidad única, se limitó al riñón. La administración simultánea de cilastatina con imipenem en una proporción 1:1 previno los efectos nefrotóxicos del imipenem en conejos y monos. Las pruebas disponibles sugieren que la cilastatina previene la nefrotoxicidad impidiendo la entrada del imipenem en las células tubulares.

Un estudio teratológico en macacos hembra gestantes que recibieron imipenem-cilastatina sódica a dosis de 40/40 mg/kg/día (inyección de bolo intravenoso) produjo toxicidad materna, incluidos vómitos, inapetencia, pérdida de peso corporal, diarrea, aborto y muerte en algunos casos. Cuando se administraron dosis de imipenem-cilastatina sódica (aproximadamente 100/100 mg/kg/día o aproximadamente 3 veces la dosis intravenosa habitual diaria recomendada en seres humanos) a macacos hembra gestantes a un ritmo de perfusión intravenosa que simula el uso clínico en seres humanos, hubo una intolerancia materna mínima (vómitos ocasionales), no hubo muertes maternas ni evidencia de teratogenia, pero sí un aumento de la pérdida embrionaria en relación con los grupos control (ver sección 4.6).

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de imipenem-cilastatina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Bicarbonato sódico

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento es químicamente incompatible con lactato y no se debe reconstituir en diluyentes que contengan lactato. Sin embargo, se puede administrar en un sistema I.V. a través del cual se está perfundiendo una solución de lactato.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

2 años.

Después de la reconstitución:

Las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe exceder las dos horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de tipo I de 20 ml

El medicamento se suministra en envases de 1 vial, 10 viales y 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es exclusivamente para uso único.

Reconstitución:

El contenido de cada vial se debe transferir a 100 ml de una solución para perfusión adecuada (ver secciones 6.2 y 6.3): cloruro sódico 0,9%. En circunstancias excepcionales donde no se puede utilizar, por razones clínicas, cloruro sódico 0,9%, se puede utilizar en su lugar glucosa 5%.

Un procedimiento sugerido es añadir al vial aproximadamente 10 ml de la solución para perfusión adecuada. Agitar bien y transferir la mezcla resultante al recipiente de solución para perfusión.

ADVERTENCIA: LA MEZCLA NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA

Repetir con 10 ml adicionales de solución para perfusión para asegurar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante se debe agitar hasta obtener una solución transparente.

La concentración de la solución reconstituida, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, es de aproximadamente 5 mg/ml tanto para imipenem como para cilastatina.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TIENAM y nombres asociados (ver Anexo I) 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]
Imipenem/Cilastatina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene: imipenem monohidrato, equivalente a 500 mg de imipenem anhidrato y cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Bicarbonato sódico (E500)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión
1 vial
10 viales
25 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Uso intravenoso después de la reconstitución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Después de la reconstitución: las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe exceder las dos horas

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TIENAM y nombres asociados (ver Anexo I) 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]
Imipenem/Cilastatina
Uso intravenoso

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene: imipenem 500 mg y cilastatina 500 mg.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Bicarbonato sódico (E500)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
IV. Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Después de la reconstitución: usar en el plazo de 2 horas. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

TIENAM y nombres asociados (ver Anexo I) 500 mg/500 mg polvo para solución para perfusión
[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

imipenem/cilastatina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. Qué es TIENAM y para qué se utiliza
2. Antes de usar TIENAM
3. Cómo usar TIENAM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TIENAM
6. Información adicional

1. QUÉ ES TIENAM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TIENAM pertenece a un grupo de medicamentos llamados antibióticos carbapenémicos. Mata a una amplia variedad de bacterias (gérmenes) que causan infecciones en diversas partes del cuerpo en adultos y niños de un año de edad o más.

Tratamiento

Su médico le ha recetado TIENAM porque tiene uno (o más) de los siguientes tipos de infección:

- Infecciones complicadas en el abdomen
- Infección que afecta a los pulmones (neumonía)
- Infecciones que se pueden adquirir durante o después del parto
- Infecciones complicadas de las vías urinarias
- Infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos

TIENAM se puede utilizar en el tratamiento de pacientes con niveles bajos de glóbulos blancos, que tienen fiebre y que se sospecha que es debida a una infección producida por bacterias.

TIENAM se puede utilizar para tratar la infección de la sangre producida por bacterias, que puede estar asociada con un tipo de infección mencionada anteriormente.

2. ANTES DE USAR TIENAM

No use TIENAM

- Si es alérgico (hipersensible) a imipenem, cilastatina o cualquiera de los demás componentes de TIENAM.
- Si es usted alérgico (hipersensible) a otros antibióticos como penicilinas, cefalosporinas o carbapenemes

Tenga especial cuidado con TIENAM

Informe a su médico acerca de cualquier problema que tenga o haya tenido, como:

- alergias a cualquier medicamento incluyendo antibióticos (reacciones alérgicas inesperadas que ponen en peligro la vida requieren un tratamiento médico inmediato)
- colitis o cualquier otra enfermedad gastrointestinal
- cualquier trastorno del sistema nervioso central, como temblores localizados o crisis epilépticas
- problemas del hígado, del riñón o de la orina

Puede desarrollar una prueba positiva (prueba de Coombs), que indica la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos. Su médico comentará esto con usted.

Informe a su médico si está tomando ácido valproico o valproato sódico (véase **Uso de otros medicamentos** a continuación).

Niños

No se recomienda la administración de TIENAM en niños menores de un año de edad o niños con problemas en el riñón.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Informe a su médico si está tomando ganciclovir, que se usa para tratar algunas infecciones producidas por virus.

Informe también a su médico si está tomando ácido valproico o valproato sódico (empleado para tratar la epilepsia, trastorno bipolar, migraña o esquizofrenia) o cualquier medicamento anticoagulante como warfarina.

Su médico decidirá si debe usted usar TIENAM en combinación con estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

Es importante que informe a su médico si está usted embarazada o tiene previsto quedarse embarazada antes de recibir TIENAM. No se ha estudiado TIENAM en mujeres embarazadas. No se debe utilizar TIENAM durante el embarazo a menos que su médico decida que el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Es importante que informe a su médico si está dando el pecho o si tiene intención de hacerlo antes de recibir TIENAM. Pueden pasar pequeñas cantidades de este medicamento a la leche materna y puede afectar al bebé. Por tanto, su médico decidirá si debe usar TIENAM durante la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Existen algunos efectos secundarios asociados a este producto (como ver, oír, o sentir algo que no existe, mareos, somnolencia y sensación de giro de objetos) que puedan afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4).

Información importante sobre algunos de los componentes de TIENAM

Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene aproximadamente 1,6 mEq (aproximadamente 37,6 mg) de sodio por cada dosis de 500 mg.

3. CÓMO USAR TIENAM

TIENAM será preparado y administrado por un médico u otro profesional sanitario. Su médico decidirá cuánto TIENAM necesita usted.

Adultos y adolescentes

La dosis habitual de TIENAM para adultos y adolescentes es de 500 mg/500 mg cada 6 horas ó 1.000 mg/1.000 mg cada 6 u 8 horas. Si tiene problemas renales o pesa menos de 70 kg, su médico podría reducir su dosis.

Niños

La dosis habitual en niños de un año de edad o mayores es de 15/15 ó 25/25 mg/kg/dosis cada 6 horas. No se recomienda TIENAM en niños menores de un año de edad y niños con problemas de riñón.

Forma de administración

TIENAM se administra por vía intravenosa (en una vena) a lo largo de 20-30 minutos para una dosis de ≤500 mg/500 mg o 40-60 minutos para una dosis de >500 mg/500 mg.

Si usa más TIENAM del que debiera

Los síntomas de sobredosis pueden incluir convulsiones, confusión, temblores, náuseas, vómitos, tensión baja y latido lento del corazón. Si le preocupa que pueda haber recibido demasiado TIENAM, póngase en contacto con su médico u otro profesional sanitario inmediatamente.

Si olvidó usar TIENAM

Si le preocupa que pueda haber olvidado una dosis, póngase en contacto con su médico u otro profesional sanitario inmediatamente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con TIENAM

No deje de usar TIENAM hasta que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, TIENAM puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de posibles efectos secundarios enumerados a continuación se define usando la siguiente clasificación:

- muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
- raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- desconocida: no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles

Frecuentes

- Náuseas, vómitos, diarrea. Las náuseas y los vómitos parecen producirse con más frecuencia en pacientes con un número bajo de glóbulos blancos
- Hinchazón y enrojecimiento a lo largo de una vena, extremadamente hipersensible al tacto
- Erupción en la piel
- Alteraciones de la función del hígado detectadas mediante análisis de sangre
- Aumento del número de algunos glóbulos blancos

Poco frecuentes

- Enrojecimiento de la piel local
- Dolor localizado y formación de un bulto firme en el lugar de la inyección
- Picor en la piel
- Urticaria
- Fiebre
- Trastornos de la sangre que afectan a las células y normalmente detectados mediante un análisis de sangre (los síntomas pueden ser cansancio, palidez de la piel y hematomas prolongados después de las lesiones)
- Alteraciones de la función del riñón, del hígado y en la sangre, detectadas mediante un análisis de sangre
- Temblores y contracciones incontroladas de los músculos
- Convulsiones
- Alteraciones psíquicas (como cambios en el estado de ánimo y deterioro de las facultades mentales)
- Ver, oír o sentir algo que no está allí (alucinaciones)
- Confusión
- Mareos, somnolencia
- Presión arterial baja (hipotensión)

Raras

- Reacciones alérgicas como erupción en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta (con dificultad para respirar o tragar) y/o presión arterial baja (hipotensión). **Si se producen estos efectos secundarios mientras recibe o después de recibir TIENAM, se debe interrumpir la administración del medicamento y debe contactar inmediatamente con su médico.**
- Descamación de la piel (necrólisis epidérmica tóxica)
- Reacciones en la piel intensas (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme)
- Erupción en la piel intensa, con pérdida de la piel y el pelo (dermatitis exfoliativa)
- Infección producida por hongos (candidiasis)
- Coloración de los dientes y/o la lengua
- Inflamación del colon con diarrea intensa
- Alteraciones del sentido del gusto
- El hígado no puede realizar su función normal
- Inflamación del hígado
- El riñón no puede realizar su función normal
- Cambios en la cantidad de orina, cambios en el color de la orina

- Enfermedad del cerebro, sensación de hormigueo (pinchazos), temblor localizado
- Pérdida de oído (pérdida auditiva)

Muy raras

- Pérdida grave de la función del hígado debido a inflamación (hepatitis fulminante)
- Inflamación del estómago o el intestino (gastroenteritis)
- Inflamación del intestino con diarrea con sangre (colitis hemorrágica)
- Enrojecimiento e hinchazón de la lengua, crecimiento excesivo de las proyecciones normales de la lengua, que le dan un aspecto velludo, ardor de estómago, dolor de garganta, aumento de la producción de saliva
- Dolor de estómago
- Sensación de giro de objetos (vértigo), dolor de cabeza
- Zumbidos en los oídos (acúfenos)
- Dolor en varias articulaciones, debilidad
- Latido irregular, el corazón late con fuerza o rápidamente
- Molestias en el pecho, dificultad para respirar, respiración anormalmente rápida y superficial, dolor en la parte superior de la columna
- Enrojecimiento de la cara (rubor), cambio de coloración azulado de la cara y los labios, cambios en la textura de la piel, exceso de sudor
- Picor de la vulva en mujeres
- Cambios en las cantidades de células sanguíneas
- Empeoramiento de una enfermedad rara asociada a debilidad de los músculos (aumento de la gravedad de la miastenia gravis).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TIENAM

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice TIENAM después de la fecha de caducidad que figura en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Después de la reconstitución:

Las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe exceder las dos horas.

No congelar la solución reconstituida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TIENAM

- Los principios activos son imipenem y cilastatina. Cada vial contiene imipenem monohidrato, equivalente a 500 mg de imipenem y cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina.
- El otro componente es bicarbonato sódico

Aspecto de TIENAM y contenido del envase

TIENAM es un polvo blanco a amarillo claro para solución para perfusión en un vial de vidrio. Tamaños de envase de 1, 10 ó 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

Este medicamento está aprobado en los Estados Miembros del EEE con los siguientes nombres:

Austria: Zienam
Bélgica: Tienam
Bulgaria: Tienam
República Checa: Tienam
Estonia: TIENAM I.V.
Finlandia: TIENAM
Francia: TIENAM
Alemania: ZIENAM
Grecia: Primaxin
Hungria: Tienam
Islandia: Tienam
Irlanda: Primaxin IV
Italia: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) y TENACID (20 ml)
Letonia: TIENAM I.V.
Lituania: TIENAM I.V.
Luxemburgo: Tienam
Malta: Primaxin IV
Países Bajos: TIENAM I.V.
Noruega: Tienam
Polonia: TIENAM
Portugal: Tienam IV
Rumanía: TIENAM IV
República Eslovaca: TIENAM i.v.
Eslovenia: CONET
España: TIENAM IV
Suecia: Tienam
Reino Unido: Primaxin IV

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Cada vial es para un solo uso.

Reconstitución

El contenido de cada vial se debe transferir a 100 ml de una solución para perfusión adecuada (ver **Incompatibilidad y Después de la reconstitución**): cloruro sódico 0,9%. En circunstancias excepcionales donde no se puede utilizar, por razones clínicas, cloruro sódico 0,9%, se puede utilizar en su lugar glucosa 5%.

Un procedimiento sugerido es añadir al vial aproximadamente 10 ml de la solución para perfusión adecuada. Agitar bien y transferir la mezcla resultante al recipiente de solución para perfusión.

ADVERTENCIA: LA MEZCLA NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA

Repetir con 10 ml adicionales de solución para perfusión para asegurar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante se debe agitar hasta obtener una solución transparente.

La concentración de la solución reconstituida, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, es de aproximadamente 5 mg/ml tanto para imipenem como para cilastatina.

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

Incompatibilidades

Este medicamento es químicamente incompatible con lactato y no se debe reconstituir en diluyentes que contengan lactato. Sin embargo, se puede administrar en un sistema I.V. a través del cual se está perfundiendo una solución de lactato.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección

Reconstitución.

Después de la reconstitución

Las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe exceder las dos horas

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.