

TIENAM® I. V.
(imipenem/cilastatina sódica)

ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TIENAM I.V. 250 mg:	
Imipenem (D.C.I.)	250 mg
Cilastatina (D.C.I.) (como sal sódica)	250 mg
Excipientes: ver 6.1 (Lista de excipientes)	

TIENAM I.V. 500 mg:	
Imipenem (D.C.I.)	500 mg
Cilastatina (D.C.I.) (como sal sódica)	500 mg
Excipientes: ver 6.1 (Lista de excipientes)	

TIENAM I.V. 500 mg monovial contiene:

Vial de polvo estéril:	
Imipenem (D.C.I.)	500 mg
Cilastatina (D.C.I.) (como sal sódica)	500 mg
Excipientes: ver 6.1 (Lista de excipientes)	

Bolsa de diluyente:

Cloruro sódico	0,9 g
Agua para inyección, c.s.p.	100 ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo estéril para administración intravenosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TIENAM está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones cuando se deben a organismos sensibles:

- Infecciones intraabdominales
- Infecciones del tracto respiratorio inferior
- Infecciones ginecológicas
- Septicemia
- Infecciones del tracto genitourinario
- Infecciones óseas y articulares
- Infecciones de la piel y tejidos blandos
- Endocarditis

También está indicado en el tratamiento de infecciones mixtas causadas por cepas sensibles de bacterias aerobias y anaerobias. El patógeno anaerobio que se encuentra con más frecuencia en estas infecciones es el Bacteroides fragilis, que suele ser resistente a los aminoglucósidos, las cefalosporinas y las penicilinas, pero generalmente es sensible a TIENAM.

TIENAM no está indicado para el tratamiento de la meningitis

La actividad de TIENAM (imipenem/cilastatina sódica) frente a un espectro de patógenos excepcionalmente amplio, lo hace particularmente apropiado en el tratamiento de infecciones polimicrobianas y mixtas por aerobios y anaerobios y en aquellos casos en que se requiera una terapia inicial previa a la identificación de los organismos causales

4.2 **Posología y forma de administración**

Las dosificaciones recomendadas de TIENAM representan la cantidad de imipenem que ha de administrarse. El producto contiene una cantidad igual de cilastatina.

La dosificación de TIENAM debe ser determinada por la gravedad de la infección, la sensibilidad al antibiótico de los organismos causales, la situación del paciente, la función renal y el peso corporal.

DOSIFICACIÓN EN ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL

Las dosis citadas en la Tabla 1 están basadas en un paciente con función renal normal (aclaramiento de creatinina >70 ml/min/1,73 m²) y peso corporal ≥ 70 kg. La dosificación se debe disminuir en pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 70 ml/min/1,73 m² (véase la Tabla 2) y/o menos de 70 kg de peso. La disminución en relación al peso corporal es especialmente importante en los pacientes que pesan mucho menos de 70 kg y/o tienen insuficiencia renal moderada o intensa.

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

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

TABLA 1
DOSIFICACIÓN DE TIENAM I.V. EN ADULTOS CON
FUNCIÓN RENAL NORMAL Y PESO CORPORAL ≥70 kg*

<u>GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN</u>	<u>DOSIS</u> (mg de imipenem)	<u>INTERVALO</u> <u>ENTRE DOSIS</u>	<u>DOSIS</u> <u>TOTAL</u> <u>DIARIA</u>
Leve	250 mg	6 horas	1g
Moderada	500 mg 1.000 mg	8 horas 12 horas	1,5 g 2 g
Severa, por gérmenes muy sensibles	500 mg	6 horas	2 g
Severa y/o que pone en peligro la vida, causada por gérmenes menos sensibles (principalmente algunas cepas de <i>Ps. aeruginosa</i>)	1.000 mg 1.000 mg	8 horas 6 horas	3 g 4 g

* En los pacientes de menos de 70 kg de peso corporal se debe aplicar una reducción adicional, proporcional a la dosis administrada.

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

DOSIFICACIÓN EN ADULTOS CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL

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

1. Escoger en la Tabla 1 la dosificación diaria total basándose en las características de la infección.
2. Escoger en la Tabla 2 la dosificación reducida apropiada basándose en la dosis diaria total de la Tabla 1 y en el rango de aclaramiento de creatinina del paciente. (Véanse los tiempos para la administración por venoclisis bajo DOSIFICACIÓN EN ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL).

TABLA 2
DISMINUCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN DE TIENAM I.V. EN ADULTOS
CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL Y \geq 70 KG DE PESO *

Dosis total diaria de la Tabla 1	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
1,0 g/día	250 c / 8 h	250 c / 12 h	250 c / 12 h
1,5 g/día	250 c / 6 h	250 c / 8 h	250 c / 12 h
2,0 g/día	500 c / 8 h	250 c / 6 h	250 c / 12 h
3,0 g/día	500 c / 6 h	500 c / 8 h	500 c / 12 h
4,0 g/día	750 c / 8 h	500 c / 6 h	500 c / 12 h

* En los pacientes de menos de 70 kg de peso corporal se debe aplicar una reducción adicional, proporcional a la dosis administrada.

En los pacientes con aclaramiento de creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m², la dosis de 500 mg puede aumentar el riesgo de que presenten convulsiones.

Los pacientes con aclaramiento de creatinina de 5 ml/min/1,73 m² o menos sólo deben recibir TIENAM I.V. si se les va a someter a hemodiálisis en las 48 horas siguientes a la administración.

HEMODIALISIS

Para tratar con TIENAM I.V. a pacientes con aclaramiento de creatinina de 5 ml/min/1,73 m² o menos que están bajo tratamiento con hemodiálisis, úsense las dosificaciones recomendadas para los pacientes con depuración de la creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m² (véase: DOSIFICACIÓN EN ADULTOS CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL).

Tanto imipenem como cilastatina son extraídos de la sangre por la hemodiálisis. A los pacientes sometidos a este procedimiento se les debe administrar TIENAM I.V. al terminar la sesión de hemodiálisis y a intervalos de 12 horas a partir de ese momento.

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que están siendo tratados con hemodiálisis, en especial a los que padecen algún trastorno del sistema nervioso central. En esos pacientes, sólo se debe usar TIENAM I.V. si el beneficio que se espera obtener justifica el riesgo potencial de ocasionar convulsiones (véase: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

En los pacientes de edad avanzada, es posible que la medición del nitrógeno ureico o de la creatinina no refleje por sí sola con exactitud el estado de la función renal. En esos casos, se sugiere determinar el aclaramiento de creatinina como guía para establecer la dosificación.

DOSIFICACIÓN EN NIÑOS (de tres meses de edad o mayores)

Las dosificaciones recomendadas para niños y lactantes son las siguientes:

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

No hay suficientes datos clínicos para recomendar la dosificación en niños menores de tres meses o con deterioro de la función renal (creatinina sérica > 2 mg/dl).

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

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

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Existe alguna evidencia clínica y de laboratorio de alergenidad cruzada parcial entre TIENAM y los otros antibióticos beta-lactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Antes de comenzar el tratamiento con TIENAM, deberán investigarse cuidadosamente posibles reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos beta-lactámicos.

Prácticamente con todos los antibióticos se han descrito casos de colitis pseudomembranosa; por ello, se prescribirán con precaución en individuos con historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Sistema nervioso central

Al igual que con otros beta-lactámicos, se han descrito experiencias adversas del SNC como mioclonias, estados confusionales o convulsiones especialmente cuando se han sobrepasado las dosis recomendadas basadas en la función renal y en el peso corporal. Estos efectos han sido descritos con mayor frecuencia en pacientes con alteraciones en el SNC (por ej., lesiones cerebrales o historia de convulsiones) y/o función renal alterada, en los que puede producirse acumulación del fármaco administrado. Por esta razón, se requiere un estricto cumplimiento del esquema recomendado de dosificación, especialmente en estos pacientes (véase: Posología y forma de administración). Debe continuarse con el tratamiento anticonvulsivo en pacientes con este tipo de alteraciones. Se debe de evaluar neurológicamente al paciente e instaurar tratamiento anticonvulsivo si aparecen temblores focalizados, mioclonias o convulsiones. Si continúan los síntomas del SNC, se debe reducir o suspender la administración de TIENAM.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 5 ml/min/1,73 m² no deberían de recibir TIENAM a menos que se instituya hemodiálisis dentro de 48 horas. Para los pacientes en hemodiálisis, se recomienda TIENAM únicamente cuando el beneficio sobrepase el riesgo potencial de las convulsiones.

Uso pediátrico

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar el uso de TIENAM en niños menores de 3 meses o en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica mayor de 2 mg/dl). (Véase Dosificación en niños).

Advertencia especial

TIENAM I.V. 250 mg contiene 18,8 mg de sodio (0,8 mEq).

TIENAM I.V. 500 mg contiene 37,6 mg de sodio (1,6 mEq).

4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

4.6 **Embarazo y lactancia**

Uso en el embarazo

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

Madres en período de lactancia

Se ha detectado imipenem en la leche humana. Si se considerase imprescindible la administración de TIENAM, la paciente debería interrumpir la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria

Hay algunas reacciones adversas asociadas con este producto que pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar maquinaria. (véase: Reacciones adversas).

4.8 Reacciones adversas

TIENAM es generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios raramente requieren una interrupción del tratamiento, pero en algunos casos y debido a su gravedad, es necesaria dicha interrupción.

Reacciones locales

Eritema, dolor local e induración, tromboflebitis.

Reacciones alérgicas/Piel

Rash, prurito, urticaria, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica (raramente), dermatitis exfoliativa (raramente), candidiasis, fiebre, reacciones anafilácticas.

Gastrointestinales

Náuseas, vómitos, diarrea, manchas dentales, glositis, gastroenteritis, dolor abdominal, colitis hemorrágica y pseudomembranosa.

Hematológicos

Se han descrito las siguientes alteraciones hemáticas: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, incluyendo agranulocitosis, trombocitopenia, trombocitosis, disminución de la hemoglobina y prolongación del tiempo de protombina. En algunos individuos puede aparecer test de Coombs directo positivo.

Hepáticos

Aumentos de las transaminasas, la bilirrubina y/o la fosfatasa alcalina, hepatitis (raramente).

Renales

Oliguria/anuria, poliuria, insuficiencia renal aguda (raramente). Es difícil evaluar el papel de TIENAM en los cambios de la función renal, ya que normalmente han estado presentes los factores que predisponen a la azotemia pre-renal o insuficiencia renal.

Se han descrito elevaciones de la creatinina sérica y el nitrógeno ureico. Discoloración de la orina. Esto es inofensivo y no debe ser confundido con hematuria.

Sistema nervioso central/Psiquiatría

Al igual que con otros antibióticos beta-lactámicos se han descrito experiencias adversas como actividad mioclónica, trastornos psíquicos, incluyendo alucinaciones, estados confusionales o convulsiones y parestesias.

Órganos de los sentidos

Pérdida de audición, alteración del gusto.

Pacientes granulocitopénicos:

Náuseas y/o vómitos relacionados con el fármaco parecen ocurrir más frecuentemente en pacientes granulocitopénicos que en los no granulocitopénicos, tratados con TIENAM I.V.

4.9 **Sobredosificación**

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

5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

5.1 **Propiedades farmacodinámicas**

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

Imipenem pertenece a una nueva clase de antibióticos, las tienamicinas, que se caracterizan por su espectro de actividad antibacteriana.

Químicamente, las tienamicinas se distinguen por sus características estructurales nuevas, destacando como la más importante la sustitución del átomo de azufre contenido en la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos por un grupo metileno (- CH₂ -). Esta sustitución da lugar a que imipenem sea más activo frente a las proteínas de la pared celular bacteriana y, por lo tanto, más potente en su efecto bactericida. En contraste con las penicilinas y cefalosporinas, la cadena lateral hidroxietilica de imipenem está unida al anillo beta-lactámico, en orientación trans. Esta configuración proporciona a imipenem una estabilidad extraordinariamente alta frente a las beta-lactamasas bacterianas.

Imipenem, también conocido como monohidrato de N-formimidol-tienamicina, es un derivado semi-sintético de la tienamicina, el compuesto principal producido por la bacteria filamentosa Streptomyces cattleya.

TIENAM es un potente inhibidor de la síntesis de la pared celular bacteriana y tiene propiedades bactericidas frente a un amplio espectro de patógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios.

Además, su resistencia a la degradación por beta-lactamasas bacterianas le confiere actividad frente a un alto porcentaje de organismos que son resistentes a otros antibióticos beta-lactámicos.

Los organismos frente a los que TIENAM es normalmente activo *in vitro* son los siguientes:

Aerobios Gramnegativos

Achromobacter spp.

Acinetobacter spp.

(antes Mima-Herellea)

Aeromonas hydrophila

Alcaligenes spp.

Bordetella bronchicanis

Bordetella bronchiseptica

Bordetella pertussis

Neisseria gonorrhoeae

(incluyendo cepas productoras de penicilinasa)

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Pasteurella multocida

Plesiomonas shigelloides

Proteus spp.

Brucella melitensis
Campylobacter spp.
Capnocytophaga spp
Citrobacter spp.
Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
Eikenella corrodens
Enterobacter spp.
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter cloacae

Escherichia coli
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus Influenzae
(incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas)
Haemophilus parainfluenzae
Hafnia alvei
Klebsiella spp.
Klebsiella oxytoca
Klebsiella ozaenae
Klebsiella pneumoniae
Legionella spp.
Moraxella spp.
Morganella morganii
(anteriormente Proteus morganii)

Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Providencia alcalifaciens
Providencia rettgeri
(anteriormente Proteus rettgeri)
Providencia stuartii
Pseudomonas spp.**
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas fluorescens
Pseudomonas pseudomallei
Pseudomonas putida
Pseudomonas stutzeri
Salmonella spp.
Salmonella typhi
Serratia spp.
Serratia proteamaculans
(anteriormente Serratia liquefaciens)
Serratia marcescens
Shigella spp.
Yersinia spp.
(anteriormente Pasteurella)
Yersinia enterocolitica
Yersinia pseudotuberculosis

**Xanthomonas maltophilia (anteriormente Pseudomonas maltophilia) y algunas cepas de Pseudomonas cepacia no son generalmente sensibles a TIENAM.

Aerobios Grampositivos

Bacillus spp.
Enterococcus faecalis
Erysipelothrix rhusiopathiae
Listeria monocytogenes
Nocardia spp.
Pediococcus spp.
Staphylococcus aureus
(incluyendo cepas productoras de penicilinas)
Staphylococcus epidermidis
(incluyendo cepas productoras de penicilinas)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae

Streptococcus Grupo C
Streptococcus Grupo G
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Estreptococos grupo viridans
(incluyendo cepas alfa y gamma hemolíticas)

Enterococcus faecium y algunos estafilococos resistentes a meticilina no son sensibles a TIENAM.

Anaerobios Gramnegativos

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

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

Anaerobios Grampositivos

Actinomyces spp.
Bifidobacterium spp.
Clostridium spp.
Clostridium perfringens
Eubacterium spp.
Lactobacillus spp.
Mobiluncus spp.
Microaerophilic streptococcus

Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.
(incluyendo P. acnes)

Otras

Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium smegmatis

Las pruebas *in vitro* muestran una actividad sinérgica de imipenem y aminoglucósidos frente a algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa.

5.2 **Propiedades farmacocinéticas**

IMIPENEM

En voluntarios sanos, la administración intravenosa de TIENAM en el transcurso de 20 minutos produjo concentraciones plasmáticas máximas de imipenem de 12 a 20 (promedio, 17) $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 250 mg, de 21 a 58 (promedio, 39) $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 500 mg, y de 41 a 83 (promedio, 66) $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 1000 mg. Con esas dosis, las concentraciones plasmáticas de imipenem disminuyeron hasta menos de 1 $\mu\text{g/ml}$ en cuatro a seis horas.

La semivida plasmática del imipenem fue de una hora. Aproximadamente 70% del antibiótico administrado fue recuperado intacto de la orina en el transcurso de diez horas, y no se detectó ninguna excreción urinaria adicional. Las concentraciones urinarias de imipenem fueron mayores de 10 $\mu\text{g/ml}$ hasta ocho horas después de administrar una dosis de 500 mg de TIENAM.

El resto de la dosis administrada fue recuperado de la orina en forma de metabolitos sin actividad antibacteriana, y la eliminación fecal de imipenem fue prácticamente nula.

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

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

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

CILASTATINA

Tras la administración de TIENAM por vía intravenosa en el transcurso de 20 minutos, las concentraciones plasmáticas máximas de cilastatina variaron entre 21 y 26 (promedio, 22) $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 250 mg, entre 21 y 55 (promedio, 42) $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 500 mg, y entre 56 y 88 (promedio, 72) $\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 1000 mg. La semivida plasmática de la cilastatina es de una hora aproximadamente. En el transcurso de las diez horas siguientes a la administración de TIENAM se recuperó de la orina como cilastatina no modificada aproximadamente 70-80% de la dosis administrada, y después ya no apareció más cilastatina en la orina. Se encontró aproximadamente 10% de la dosis en forma del metabolito N-acetilado, que tiene una actividad inhibitoria de la dehidropeptidasa semejante a la del compuesto original. La actividad de la dehidropeptidasa I en el riñón vuelve a sus valores normales poco después de la eliminación de la cilastatina de la sangre.

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

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

5.3 **Datos preclínicos sobre seguridad**

No aplicable

6. **DATOS FARMACÉUTICOS**

6.1 **Relación de excipientes**

TIENAM I.V. contiene bicarbonato de sodio como amortiguador para proporcionar soluciones con pH de 6.5 a 8.5 (véase: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

6.2 **Incompatibilidades**

TIENAM I.V. es químicamente incompatible con lactato y no debe reconstituirse con diluyentes que lo contengan. Sin embargo, sí se puede administrar TIENAM I.V. a través de un sistema I.V. mediante el cual se esté administrando una perfusión de solución de lactato.

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

6.3 **Periodo de validez**

En su presentación original: 2 años

La tabla siguiente (TABLA 3) muestra el período de estabilidad de TIENAM I.V. cuando se reconstituye con determinadas soluciones para perfusión y se almacena a temperatura ambiente o bajo refrigeración. Una vez reconstituida, no debe congelarse.

**TABLA 3
ESTABILIDAD DE TIENAM I.V. RECONSTITUIDO**

Diluyente	Período de estabilidad	
	Temperatura ambiente (25° C)	Refrigeración (4° C)
Cloruro sódico isotónico	4 horas	24 horas
Dextrosa en agua 5%	4 horas	24 horas
Dextrosa en agua 10%	4 horas	24 horas
Dextrosa 5% y ClNa 0,9%	4 horas	24 horas
Dextrosa 5% y ClNa 0,45%	4 horas	24 horas
Dextrosa 5% y ClNa 0,225%	4 horas	24 horas
Dextrosa 5% y ClK 0,15%	4 horas	24 horas
Manitol 5% y 10%	4 horas	24 horas

6.4 **Precauciones especiales de conservación**

El polvo seco de TIENAM I.V. debe almacenarse a una temperatura ambiente entre 15 y 25° C.

6.5 **Naturaleza y contenido del recipiente**

TIENAM I.V. 250 mg se presenta en un envase con 1 vial que contiene polvo estéril con 250 mg de imipenem y 250 mg de cilastatina sódica.

TIENAM I.V. 500 mg se presenta en un envase con 1 vial que contiene polvo estéril con 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina sódica.

TIENAM I.V. 500 mg monovial se presenta en un envase con 1 vial que lleva integrada una aguja de transferencia, y que contiene polvo estéril con 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina sódica; y 1 bolsa de diluyente.

Si fuera necesario terapéuticamente emplear otro tipo de diluyente, ver en el apartado 6.3 *Periodo de validez*, la TABLA 3 – ESTABILIDAD DE TIENAM I.V. RECONSTITUIDO.

6.6 **Instrucciones de uso y manipulación**

Para su reconstitución deben seguirse las siguientes normas:

TIENAM I.V. 250 mg: añadir 50 ml de diluyente al vial de 60 cc que contiene el polvo estéril de TIENAM.

TIENAM I.V. 500 mg: reconstituir el vial de 20 ml.

Reconstitución del vial de 20 ml

Debe suspenderse el contenido del vial y transferirse a 100 ml de una solución para perfusión apropiada.

El procedimiento que se propone es añadir al vial aproximadamente 10 ml de la solución para perfusión apropiada (ver en el apartado 6.3 *Periodo de validez*, la TABLA 3 – ESTABILIDAD DE TIENAM I.V. RECONSTITUIDO). Agitar bien y transferir la suspensión resultante al recipiente que contiene la solución para perfusión.

PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN NO ES PARA PERFUSIÓN DIRECTA

Repetir el procedimiento con otros 10 ml de solución para perfusión con objeto de garantizar la transferencia completa del contenido del vial a la solución para perfusión. La mezcla resultante debe agitarse hasta que esté clara.

Para ambas pautas de reconstitución son necesarios aproximadamente 2 minutos de agitación del vial para obtener una solución transparente y amarillenta, preparada para su uso.

TIENAM I.V. 500 mg monovial: El monovial de 20 cc está dotado de una aguja de transferencia incorporada, que permite la reconstitución del producto directamente en la bolsa de diluyente de 100 ml.

1. EXAMINAR

Examinar el vial en cuanto a materias extrañas en el polvo; comprobar que el precinto de garantía entre el capuchón y el vial está intacto.

2. RETIRAR EL CAPUCHÓN

Quitar el capuchón girándolo primero y luego tirando de él, para romper el precinto de garantía.

3. CONECTAR

Insertar la aguja en el conector de la bolsa de diluyente. Apretar contra la bolsa el conjunto portador de aguja y vial hasta que se oiga un "clic" de encaje.

4. MEZCLAR

Mantener el vial en posición vertical. Oprimir varias veces la bolsa de diluyente para que el diluyente pase al vial. Agitar el vial para reconstituir la sustancia.

5. TRANSFERIR

Ahora, invertir el conjunto de vial-bolsa, de forma que la boca del vial quede hacia abajo. Oprimir la bolsa de diluyente varias veces, lo que origina una hiperpresión en el vial, de forma que su contenido pasa a la bolsa de diluyente. Repetir los pasos 4 y 5 hasta que el vial se haya vaciado completamente.

6. IDENTIFICAR

Para una correcta identificación, rellenar la etiqueta desplegable del vial y pegarla en la bolsa de diluyente.

Tras estas pautas de reconstitución, la solución resultante tendrá una concentración aproximada de 5 mg/ml de imipenem.

CON RECETA MÉDICA

6.7 **Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización**

MERCK SHARP & DOHME DE ESPAÑA, S.A.
Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID