

KLONAM I.V.

IMIPENEM-CILASTATINA

Inyectable I.V.

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla contiene:

Imipenem (como tienamicina formamidina anhidra) 500 mg
 Cilastatina (como Cilastatina sódica) 500 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antibacteriano

ACCION FARMACOLOGICA:

El Imipenem pertenece a una clase de antibióticos B-lactámicos llamada carbapenemos. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana. Posee un muy amplio espectro de actividad antibacteriana y su principal ventaja es su estabilidad frente a B-lactamasas bacterianas. Se administra junto a Cilastatina (inhibidor de hidropéptidasa renal) que bloquea el metabolismo renal del Imipenem e incrementa su recuperación renal. La Cilastatina no posee actividad antibacteriana ó efecto sobre las B-lactamasas.

INDICACIONES:

KLONAM está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- . Infecciones de huesos y articulaciones causadas por organismos sensibles.
- . Endocarditis bacterianas causadas por organismos sensibles.
- . Infecciones intraabdominales causadas por organismos sensibles.
- . Infecciones pélvicas femeninas causadas por organismos sensibles.
- . Pneumonías bacterianas causadas por organismos sensibles.
- . Septicemias bacterianas causadas por organismos sensibles.
- . Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por organismos sensibles.
- . Infecciones urinarias bacterianas causadas por organismos sensibles.
- . Infecciones polimicrobianas causadas por organismos sensibles.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO:

KLONAM es activo frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos in vitro en infecciones clínicas tratadas con formulaciones intravenosas de Imipenem-Cilastatina sódica:

. Microorganismos aerobios Gram positivos:

- *Streptococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus*. Incluyendo las cepas productoras de penicilinasas.
- *Staphylococcus epidermis*. Incluyendo las cepas productoras de penicilinasas.
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Streptococcus pyogenes*.

. Microorganismos aerobios Gram negativos:

- *Acinetobacter sp.*
- *Citrobacter sp.*
- *Enterobacter sp.*
- *Escherichia coli*.
- *Gardnerella vaginalis*.
- *Haemophilus influenzae*.
- *Haemophilus parainfluenzae*.
- *Klebsiella sp.*
- *Morganella morgani*
- *Proteus vulgaris*.
- *Providencia rettgeri*.
- *Pseudomona aeruginosa*.
- *Serratia sp.* Incluyendo *Serratia marcescens*.

Microorganismos anaerobios Gram positivos:

- *Bifidobacterium sp.*
- *Clostridium sp.*
- *Eubacterium sp.*
- *Peptococcus sp.*
- *Peptostreptococcus sp.*
- *Propionibacterium sp.*

Microorganismos anaerobios Gram negativos:

- *Bacteroides sp.*, incluyendo *B. fragilis*.
- *Fusobacterium sp.*

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Las recomendaciones de dosificación para KLONAM representan la cantidad de Imipenem a ser administrado. Una cantidad equivalente de Cilastatina está también presente en la solución. La dosificación diaria total y la vía de administración de KLONAM debe ser determinada de acuerdo con el tipo o severidad de la infección, y administrado en dosis igualmente divididas en base al grado de sensibilidad del agente patógeno, la función renal y el peso del paciente.

TRATAMIENTO:

Esquema de dosificación en adultos para pacientes con función renal normal.

Las dosis citadas en la tabla 1 son para pacientes con función renal normal (clearance de creatinina > 70ml/min/1.73m²) y un peso corporal de < 70 kg. Para pacientes con clearance de creatinina < 70ml/min/1.73m² y/o peso corporal de < 70 kg se debe reducir la dosis (ver Tabla 2). La reducción debida al peso corporal es especialmente importante en pacientes con muy bajos pesos corporales y/o insuficiencia renal moderada o severa.

La mayoría de las infecciones responden a una dosis diaria de 1-2 g administrados en 3-4 dosis divididas.

Para el tratamiento de infecciones moderadas puede también utilizarse un régimen de dosificación de 1 g dos veces por día. En infecciones debidas a agentes menos susceptibles, la dosis diaria de KLONAM I.V. puede incrementarse a 4 g por día sin exceder los 50 mg/kg/día.

Cada dosis menor o igual a 500 mg de KLONAM I.V. debe darse por infusión endovenosa en 20 a 30 minutos.

Cada dosis mayor de 500 mg debe ser perfundida en 40 a 60 minutos. En pacientes que desarrollen náuseas durante la infusión, el ritmo de la misma puede ser mas lento.

TABLA 1

DOSIFICACION DE KLONAM I.V. EN ADULTOS CON FUNCION RENAL NORMAL Y UN PESO CORPORAL > 70 KG*

Severidad de la infección	Dosis (mg de Imipenem)	Intervalo de dosis	Dosis diaria
			Total
Leve	250 mg	6 h	1.0 g
Moderada	500 mg	8 h	1.5 g
	1000 mg	12 h	2.0 g
Severa - completamente susceptible	500 mg	6 h	2.0 g
Infecciones severas y/o por organismos menos susceptibles (Principalmente algunas cepas de <i>Ps.aeruginosa</i>)	1000 mg	8 h	3.0 g
	1000 mg	6 h	4.0 g

* Se debe hacer reducción proporcional de la dosis en pacientes con un peso corporal menor de 70 kg.

Debido a la elevada actividad antimicrobiana de KLONAM, se recomienda que la dosis diaria máxima total no exceda los 50 mg/kg/día o 4 g/día, de ambas a menor.

Sin embargo, los pacientes con fibrosis quística con función renal normal han sido tratados con

KLONAM en dosis de hasta 90 mg/kg/día en tomas divididas, no excediendo los 4 g/día. KLONAM ha sido usado con éxito como monoterapia en pacientes cancerosos inmunocomprometidos con infecciones confirmadas o sospecha de éstas, tales como la sepsis.

TRATAMIENTO:

Esquema de dosificación en adultos para pacientes con insuficiencia de la función renal.

Para determinar la dosis reducida para adultos con insuficiencia de la función renal:

- 1.- Elegir la dosis diaria de la *Tabla 1* en base a las características de la infección.
- 2.- De la *Tabla 2* seleccionar el régimen de dosis reducida apropiado en base a la dosis diaria elegida de la *Tabla 1* y a la categoría de los pacientes de acuerdo a su clearance de creatinina. (Para tiempos de infusión ver TRATAMIENTO: Esquema de Dosificación en Adultos para Pacientes con Función Renal Normal).

TABLA 2

DOSIFICACION REDUCIDA DE KLONAM I.V. EN ADULTOS CON INSUFICIENCIA RENAL Y PESO CORPORAL > 70 KG*

Dosis Diaria	Clearance de Creatinina (ml/min/1.73m ²)		
	41-70	21-40	6-20
1.0 g/día	250 c/8 hs	250 c/12 hs	250 c/12 hs
1.5 g/día	250 c/6 hs	250 c/ 8 hs	250 c/12 hs
2.0 g/día	500 c/8 hs	250 c/ 6 hs	250 c/12 hs
3.0 g/día	500 c/6 hs	500 c/ 8 hs	500 c/12 hs
4.0 g/día	750 c/8 hs	500 c/ 6 hs	500 c/12 hs

* Se debe hacer una reducción adicional en la dosis, en el caso de pacientes con peso corporal < 70 kg.

Cuando se usa la dosis de 500 mg en pacientes con un clearance de creatinina de 6-20 ml/min/1,73 m² puede haber un aumento del riesgo de convulsiones.

Los pacientes con clearance de creatinina < 5ml/min/1.73 m² no deben recibir KLONAM I.V. a menos que se someta a hemodiálisis dentro de las 48 hs.

Hemodiálisis:

Cuando se traten pacientes con un clearance de creatinina < 5ml/min/1.73 m² que están siendo sometidos a hemodiálisis se debe seguir las recomendaciones de dosificación para pacientes con clearance de creatinina de 6-20 ml/min/1,73 m².

Tanto el Imipenem como la Cilastatina son eliminados de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir KLONAM I.V. luego de la hemodiálisis a intervalos de 12 horas a partir del fin de la sesión de hemodiálisis. Se debe controlar cuidadosamente a aquellos pacientes dializados con antecedentes de enfermedades del sistema nervioso central.

Para pacientes en hemodiálisis KLONAM I.V. se recomienda solo cuando el beneficio es superior al riesgo de convulsiones (ver PRECAUCIONES).

No hay actualmente datos adecuados como para recomendar KLONAM I.V. en pacientes en diálisis peritoneal.

El estado renal de pacientes ancianos puede no ser exactamente reflejado por la medida del BUN o de la creatinina solos.

Se sugiere la determinación de clearance de creatinina a efectos de tener una guía para el dosaje en dichos pacientes.

PROFILAXIS:

Esquema de dosificación en adultos.

En la profilaxis contra infecciones post-quirúrgicas en adultos se deberá administrar 1000 mg de KLONAM I.V. intravenosamente con la inducción de la anestesia y 1000 mg tres horas después. En el caso de cirugía de alto riesgo (p. ej. colorectal), se pueden dar dos dosis adicionales de 500 mg a las ocho y dieciséis horas después de la inducción.

No hay información suficiente sobre la cual basar una recomendación de dosificación para profilaxis en pacientes con clearance de creatinina < 70 ml/min/1.73 m².

TRATAMIENTO:

Esquema de dosificación pediátrica (3 meses de edad ó más). Para niños y lactantes se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

- a) Niños > 40 kg de peso corporal: deben recibir la dosis para adultos.

b) Niños e infantes < 40 kg de peso corporal: deben recibir 15 mg/kg a intervalos de 6 horas. La dosis diaria total no debe exceder los 2 g.

Los datos clínicos son insuficientes para recomendar una dosis para niños de menos de 3 meses de edad o para pacientes pediátricos con función renal deteriorada (creatinina sérica > 2 mg/dl). KLONAM no está recomendado para el tratamiento de la meningitis, si se sospecha meningitis deberá usarse un antibiótico adecuado. KLONAM puede ser usado en niños con sepsis con excepción de aquellos en quienes se sospecha meningitis.

- Reconstitución de la solución endovenosa

No existen alteraciones significativas en el pH cuando las soluciones se preparan y utilizan según lo indicado.

Frasco ampolla de 120 ml:

El contenido del frasco debe ser reconstituido como se muestra en la Tabla 3. Debe agitarse hasta obtener una solución clara. Las variaciones de color, de incoloro a amarillo, no afectan la potencia del producto.

TABLA 3 RECONSTITUCION DE KLONAM I.V.

Dosis de KLONAM I.V. (mg de Imipenem)	Volumen de diluyente a ser agregado (ml)	Concentración promedio aproximada de KLONAM I.V. (mg/ml de Imipenem)
500	100	5

Frasco ampolla de 30 ml:

El contenido del frasco debe ser reconstituido con 20 ml del diluyente para infusión adecuado (ver Tabla 4) y ser llevado a 100 ml con el mismo.

Un procedimiento sugerido a tales fines consiste en agregar aproximadamente 10 ml del diluyente para infusión elegido dentro del frasco. Agitar bien y transferirlo a un contenedor de la suspensión para infusión.

Repetir el procedimiento agregando 10 ml del diluyente para infusión adecuado al frasco, de modo de asegurar la transferencia completa del contenido del mismo. Agitar bien y transferirlo al contenedor de suspensión para infusión.

El volumen del contenedor debe ser llevado a 100 ml con el diluyente para infusión adecuado.

La mezcla resultante debe ser agitada hasta que se torne clara. Las variaciones de color, de incoloro a amarillo, no afectan la potencia del producto.

PRECAUCION: EL CONTENIDO DEL FRASCO AMPOLLA, SE DEBE DILUIR A 100 ML CON EL DILUYENTE ADECUADO.

Soluciones reconstituidas, KLONAM I.V.

La Tabla 4 muestra el periodo de estabilidad de KLONAM I.V. al reconstituirse con las soluciones de infusión seleccionadas y almacenado a temperatura ambiente o bajo refrigeración.

ADVERTENCIA:

KLONAM I.V. es químicamente incompatible con lactato y no debe ser reconstituido en diluyentes que contengan lactato.

KLONAM I.V. puede ser administrado de todas maneras, en un sistema intravenoso a través del cual se esté infundiendo una solución de lactato.

KLONAM I.V. no debe ser mezclado o adicionado físicamente a otros antibióticos.

TABLA 4 ESTABILIDAD DE KLONAM I.V. RECONSTITUIDO

Diluyente	Periodo de Estabilidad	
	Temperatura ambiente (25°C)	Refrigeración (4°C)
Cloruro de sodio isotónico	10 hs	48 hs
Dextrosa al 5% en agua	4 hs	24 hs
Dextrosa al 10% en agua	4 hs	24 hs
Dextrosa al 5% y NaHCO ₃ al 0,02%	4 hs	24 hs

Dextrosa al 5% y CINA al 0,9%	4 hs	24 hs
Dextrosa al 5% y CINA al 0,45%	4 hs	24 hs
Dextrosa al 5% y CINA al 0,225%	4 hs	24 hs
Dextrosa al 5% y CIK al 0,15%	4 hs	24 hs
Mantol al 2,5%, 5% y 10%	4 hs	24 hs

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES GENERALES:

Hay cierta evidencia clínica y de laboratorio de sensibilidad cruzada entre KLONAM y otros antibióticos betalactámicos tales como penicilina y cefalosporinas.

Se han reportado reacciones severas (incluyendo anafilaxis) con la mayoría de los antibióticos betalactámicos. Antes de iniciar la terapia con KLONAM se deberá hacer un cuidadoso interrogatorio a efectos de saber si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos.

Si se produce una reacción alérgica a KLONAM su administración debe ser suspendida inmediatamente y se deberán tomar medidas apropiadas.

Se han informado colitis pseudomembranosas prácticamente con todos los antibióticos y puede ser de leve a severa con riesgo para la vida. Los antibióticos deben, en consecuencia, ser prescritos con precaución en individuos con historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis. Es importante considerar un diagnóstico de colitis pseudomembranosa en pacientes que desarrollan diarrea en asociación al uso de antibióticos. Aunque los estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es una causa primaria de colitis asociada a antibióticos, también deben tenerse en cuenta otras causas.

Uso durante el embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. KLONAM debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Madres en periodo de lactancia:

Imipenem ha sido detectado en la leche humana. Si se considera que el uso de KLONAM es esencial, la paciente debe dejar de amamantar.

Uso pediátrico:

Los datos clínicos son insuficientes como para recomendar el uso de KLONAM en niños menores de 3 meses de edad, o en pacientes pediátricos con función renal deteriorada (creatinina sérica >2 mg/dl).

Sistema Nervioso Central:

Como en otros antibióticos beta-lactámicos se han informado experiencias adversas sobre el SNC como actividad mioclónica, estados confusionales o convulsiones con la formulación I.V., especialmente cuando se hayan excedido las dosis recomendadas basadas en la función renal y el peso corporal. Estas experiencias han sido reportadas mas comúnmente en pacientes con desórdenes del Sistema Nervioso Central (ej. lesiones cerebrales o historia de convulsiones) y/o función renal comprometida en quienes puede ocurrir acumulación de las dosis administradas. Especialmente en estos pacientes se requiere un estricto cumplimiento a los planes de dosificación recomendados (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

En pacientes con trastornos de convulsiones, debe continuarse con el tratamiento anticonvulsivante.

Si ocurren temblores focales, mioclonias o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y sometidos a tratamiento anticonvulsivante. Si los síntomas sobre el SNC continúan, la dosificación de KLONAM se reducirá o discontinuará.

Los pacientes con clearance de creatinina de < 5 ml/min/1.73 m² no deben recibir KLONAM a menos que se proceda a la hemodiálisis dentro de las 48 horas. Para pacientes que están en hemodiálisis KLONAM está recomendado solo cuando el beneficio supere el riesgo potencial de convulsiones.

INTERACCIONES CON DROGAS:

Se han informado convulsiones generalizadas en pacientes que estaban recibiendo ganciclovir y KLONAM I.V. Estas drogas no deberán ser usadas concomitantemente a menos que los beneficios potenciales justifiquen los riesgos.

EFFECTOS COLATERALES:

KLONAM es generalmente bien tolerado. En estudios clínicos controlados, KLONAM fue tan bien tolerado como la cefazolina, cefalotina y cefotaxima. Los efectos colaterales rara vez requieren la

interrupción del tratamiento y son generalmente leves y transitorios; los efectos colaterales serios son raros. Las reacciones adversas más comunes han sido reacciones locales.

- Reacciones locales.

Eritema, dolor local e induración, tromboflebitis.

- Reacciones alérgicas / Piel

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

- Reacciones gastrointestinales.

Náuseas, vómitos, diarrea, manchado de dientes. Al igual que con casi todos los antibióticos de amplio espectro, se ha reportado colitis pseudomembranosa.

Náuseas y/o vómitos relacionados con la droga parecen ocurrir mas frecuentemente en pacientes granulocitopénicos que en los que no lo son cuando son tratados con KLONAM I.V.

- Hematológicas.

Se han informado eosinofilia, leucopenia, neutropenia incluyendo agranulocitosis, trombocitopenia, trombocitosis y disminución de hemoglobina y tiempo de protrombina prolongada. Puede desarrollarse prueba de Coombs directa positiva en algunos pacientes.

- Función hepática.

Incrementos en las transaminasas séricas, bilirrubina y/o fosfatas alcalina sérica; hepatitis (raramente).

- Función renal.

Oliguria/anuria, poliuria, insuficiencia renal aguda (raramente).

El papel de KLONAM en cambios de la función renal es difícil de establecer, ya que usualmente han estado presentes factores predisponentes a una azoemia prerenal o a una insuficiencia renal.

Se observaron elevaciones en la creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo. Coloración en la orina, lo cual no es perjudicial y no debe ser confundido con hematuria.

- Sistema nervioso central/psiquiátrico.

Como con otros antibióticos beta-lactámicos, se han informado experiencias adversas sobre el SNC tales como actividad mioclónica, trastornos psíquicos, estados confusionales o convulsiones con la formulación IV Parestesia.

- Sentidos especiales.

Alteración del gusto, pérdidas de la audición. Pacientes granulocitopénicos.

SOBREDOSIS:

No hay información específica disponible sobre el tratamiento por sobredosis. El Imipenem y la Cilastatina sódica son hemodializables. Sin embargo, la utilidad de este procedimiento en caso de sobredosis es desconocida.

En caso de intoxicación consulte inmediatamente a su médico ó a los siguientes centros de intoxicación:

- Centro de Intoxicaciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247.

- Hospital de Niños Pedro Elizalde: 4301-2115

- Hospital Posadas: 4658-7777

PRESENTACION:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 30 ml y 120 ml.

Para uso hospitalario exclusivo, envases conteniendo 20 y 42 frascos ampollas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en lugar seco, al abrigo de la incidencia de la luz, entre 8°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.200

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Fecha de última revisión: 09/2010



Planta: Lamadrid 802 - Quilmes - Pcia. de Bs. As., Argentina.
C.P. (B1878CZV) Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955