

**ZIENAM® 500mg-500mg POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE I.V.**  
(Imipenem - Cilastatina)

ZIENAM\* (imipenem y cilastatina sódica, MSD) es un antibiótico  $\beta$ -lactámico de amplio espectro disponible en dos diferentes formulaciones, una para administración por vía intravenosa y la otra únicamente para inyección intramuscular. ZIENAM\* está constituido por dos componentes: (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 del imipenem en el riñón y aumenta así considerablemente la concentración de imipenem intacto en el tracto urinario. La relación en peso de imipenem y cilastatina sódica en ZIENAM\* es de 1:1.

Las tienamicinas, clase de antibióticos a la que pertenece el imipenem, se caracterizan por un potente espectro de actividad bactericida más amplio que el de cualquier otro antibiótico estudiado.

### MICROBIOLOGÍA

ZIENAM es un potente inhibidor de la síntesis de la pared celular de las bacterias, y es bactericida contra una amplia variedad de gérmenes patógenos Gram-positivos y Gram-negativos, aerobios y anaerobios.

Al igual que las nuevas cefalosporinas y penicilinas, ZIENAM tiene un amplio espectro de actividad contra especies Gram-negativas, pero tiene la característica exclusiva de que conserva la elevada potencia contra especies Gram-positivas que antes sólo tenían los antibióticos  $\beta$ -lactámicos de espectro reducido. El espectro de actividad de ZIENAM\* incluye *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacteroides fragilis*, grupo heterogéneo de gérmenes patógenos que causan problemas y comúnmente son resistentes a otros antibióticos.

ZIENAM es resistente a la degradación por las  $\beta$ -lactamasas bacterianas, por lo que es activo contra un gran porcentaje de microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* y *Enterobacter spp.*, que tienen resistencia natural contra la mayor parte de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

El espectro antibacteriano de ZIENAM es más amplio que el de cualquier otro antibiótico estudiado, e incluye prácticamente todos los gérmenes patógenos de importancia clínica. ZIENAM suele ser activo in vitro contra los siguientes microorganismos:

#### Aerobios Gram-Negativos

*Achromobacter spp.*

*Acinetobacter spp.* (inicialmente *Mima-Herellea*)

*Aeromonas hydrophila*

*Alcaligenes spp.*

*Bordetella bronchicanis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Bordetella pertussis*

*Brucella melitensis*

*Burkholderia pseudomallei* (inicialmente *Pseudomonas pseudomallei*)

*Burkholderia stutzeri* (inicialmente *Pseudomonas stutzeri*)

*Campylobacter spp.*

*Capnocytophaga spp.*

*Citrobacter* spp.  
*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri* (inicialmente *Citrobacter diversus*)  
*Eikenella corrodens*  
*Enterobacter* spp.  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter agglomerans*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Gardnerella vaginalis*  
*Haemophilus ducreyi*  
*Haemophilus influenzae* (incluidas cepas productoras de beta-lactamasas)  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Hafnia alvei*  
*Klebsiella* spp.  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella ozaenae*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Moraxella* spp.  
*Morganella morganii* (inicialmente *Proteus morganii*)  
*Neisseria gonorrhoeae* (incluidas cepas productoras de penicilinasas)  
*Neisseria meningitidis*  
*Pasteurella* spp.  
*Pasteurella multoacida*  
*Plesiomonas shigelloides*  
*Proteus* spp.  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia* spp.  
*Providencia alcalifaciens*  
*Providencia rettgeri* (inicialmente *Proteus rettgeri*)  
*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas* spp.\*\*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Pseudomonas fluorescens*  
*Pseudomonas putida*  
*Salmonella* spp.  
*Salmonella typhi*  
*Serratia* spp.  
*Serratia proteamaculans* (inicialmente *Serratia liquefaciens*)  
*Serratia marcescens*  
*Shigella* spp.  
*Yersinia* spp. (inicialmente *Pasteurella*)  
*Yersinia enterocolitica*  
*Yersinia pseudotuberculosis*

\*\**Stenotrophomonas maltophilia* (inicialmente *Xanthomonas maltophilia*, inicialmente *Pseudomonas maltophilia*) y algunas especies de *Burkholderia cepacia* (inicialmente *Pseudomonas cepacia*) generalmente no son sensibles a ZIENAM.

### Aerobios Gram-Positivos

*Bacillus spp.*

*Enterococcus faecalis*

*Erysipelothrix rhusiopathiae*

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia spp.*

*Pediococcus spp.*

*Staphylococcus aureus* (incluidas cepas productoras de penicilinas)

*Staphylococcus epidermidis* (incluidas cepas productoras de penicilinas)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus* Grupo C

*Streptococcus* Grupo G

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

Estreptococo del grupo Viridans (incluidas cepas alfa y gamma hemolíticas)

*Enterococcus faecium* y estafilococos resistentes a la metilina no son sensibles a ZIENAM.

### Anaerobios Gram-Negativos

*Bacteroides spp.*

*Bacteroides distasonis*

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides ovatus*

*Bacteroides thetaiotaomicron*

*Bacteroides uniformis*

*Bacteroides vulgatus*

*Bilophila wadsworthia*

*Fusobacterium spp.*

*Fusobacterium necrophorum*

*Fusobacterium nucleatum*

*Porphyromonas asaccharolytica* (inicialmente *Bacteroides asaccharolyticus*)

*Prevotella bivia* (inicialmente *Bacteroides bivius*)

*Prevotella disiens* (inicialmente *Bacteroides disiens*)

*Prevotella intermedia* (inicialmente *Bacteroides intermedius*)

*Prevotella melaninogenica* (inicialmente *Bacteroides melaninogenicus*)

*Veillonella spp.*

### Anaerobios Gram-Positivos

*Actinomyces spp.*

*Bifidobacterium spp.*

*Clostridium spp.*

*Clostridium perfringens*

*Eubacterium spp.*

*Lactobacillus spp.*

*Mobiluncus spp.*  
*microaerophilic streptococcus*  
*Peptococcus spp.*  
*Peptostreptococcus spp.*  
*Propionibacterium spp.* (incluido *P. acnes*)

#### Otros

*Mycobacterium fortuitum*  
*Mycobacterium smegmatis*

Las pruebas in vitro muestran que imipenem actúa de forma sinérgica con los antibióticos aminoglucósidos contra algunos aislados de *Pseudomonas aeruginosa*.

### **COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla contiene:

Tienamicina formamida monohidrato 560 mg; equivalentes a 500 mg de Tienamicina formamida anhidra (Imipenem).

Cilastatina sódica 571mg, equivalentes a 500 mg de Cilastatina ácida (Cilastatina).

Excipientes cs.

### **INDICACIONES**

#### TRATAMIENTO

La actividad de ZIENAM contra un espectro excepcionalmente amplio de bacterias patógenas lo hace particularmente útil en el tratamiento de infecciones polimicrobianas y de infecciones mixtas por aerobios y anaerobios, y como tratamiento inicial antes de identificar los gérmenes causantes. ZIENAM está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones por gérmenes sensibles a su acción:

- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores
- Infecciones ginecológicas
- Septicemia
- Infecciones del tracto genitourinario
- Infecciones de huesos y articulaciones
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos
- Endocarditis

ZIENAM está indicado en el tratamiento de infecciones mixtas causadas por cepas sensibles de bacterias aerobias y anaerobias. La mayor parte de esas infecciones mixtas son debidas a contaminación con flora fecal o proveniente de la vagina, la piel o la boca. El anaerobio patógeno que se encuentra con más frecuencia en estas infecciones mixtas es el *Bacteroides fragilis*, que suele ser resistente a los aminoglucósidos, las cefalosporinas y las penicilinas. Sin embargo, el *Bacteroides fragilis* es generalmente sensible a ZIENAM.

ZIENAM ha demostrado su eficacia contra muchas infecciones causadas por bacterias aerobias y anaerobias, gram positivas y gram negativas, resistentes a las cefalosporinas, incluyendo cefazolina, cefoperazona, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, moxalactam, cefamandol, ceftazidima y ceftriaxona. También respondieron al tratamiento con ZIENAM muchas infecciones causadas por gérmenes resistentes a aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina) y/o a penicilinas (ampicilina, carbenicilina, penicilina G, ticarcilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina).

ZIENAM no está indicado en el tratamiento de la meningitis.

#### PROFILAXIS

ZIENAM también está indicado en la prevención de ciertas infecciones postoperatorias cuando hay o puede haber contaminación durante el procedimiento quirúrgico o cuando una infección postoperatoria podría ser especialmente grave.

### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

ZIENAM está disponible para infusión intravenosa.

Las dosificaciones recomendadas de ZIENAM representan la cantidad de imipenem que ha de administrarse. El producto contiene la misma cantidad de cilastatina.

La dosificación diaria total de ZIENAM se debe determinar basándose en el tipo o la severidad de la infección, y se debe administrar en varias dosis iguales, tomando en consideración el grado de sensibilidad del germen o gérmenes, la función renal y el peso corporal del paciente.

#### INFUSIÓN INTRAVENOSA

#### TRATAMIENTO: DOSIFICACIÓN EN ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL

Las dosis citadas en la Tabla 1 están basadas en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina  $>70$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y peso corporal  $\geq 70$  kg. La dosificación se debe disminuir en pacientes con depuración de creatinina  $\leq 70$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver Tabla 2) y/o menos de 70 kg de peso. La disminución en función del peso corporal es especialmente importante en los pacientes que pesan mucho menos de 70 kg y/o tienen insuficiencia renal moderada o severa.

La mayoría de las infecciones responden a una dosificación diaria de 1-2 g distribuidos en tres o cuatro dosis al día. En 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 ZIENAM hasta un máximo de 4 g/día o de 50 mg/kg/día (la que resulte menor).

Cada dosis de hasta 500 mg de ZIENAM debe ser administrada por infusión intravenosa en el transcurso de 20 a 30 minutos. Cada dosis mayor de 500 mg, debe ser infundida en el transcurso de 40 a 60 minutos. Si el paciente presenta náusea durante la administración, se puede disminuir la velocidad de infusión.

**TABLA 1**  
**DOSIFICACIÓN I.V. DE ZIENAM EN ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL Y PESO CORPORAL  $\geq 70$  kg\***

SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN	DOSIS (mg de imipenem)	INTERVALO ENTRE LAS DOSIS	DOSIFICACIÓN DIARIA TOTAL
Leve	250 mg	6 horas	1 g
Moderada	500 mg	8 horas	1,5 g
	1000 mg	12 horas	2 g
Severa-gérmens completamente sensibles	500 mg	6 horas	2 g
Severa y/o que pone en peligro la vida-por gérmens menos sensibles (principalmente algunas cepas de <i>P. aeruginosa</i> )	1000 mg	8 horas	3 g
	1000 mg	6 horas	4 g

\* En los pacientes con peso inferior a 70 kg, se debe disminuir proporcionalmente la dosis administrada aún más.

Debido a la fuerte actividad antimicrobiana de ZIENAM, se recomienda que la dosificación total diaria no sea mayor de 50 mg/kg/día o de 4 g al día (la que resulte menor). Sin embargo, se han administrado hasta 90 mg/kg/día distribuidos en varias dosis, sin pasar de 4 g al día a pacientes con fibrosis quística y función renal normal.

ZIENAM ha sido empleado con éxito como monoterapia en pacientes inmunocomprometidos con cáncer, con infecciones comprobadas o sospechadas como la septicemia.

TRATAMIENTO: 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. Se debe seleccionar en la Tabla 2 la dosificación reducida apropiada basándose en la dosis diaria total de la Tabla 1 y en el rango de depuración de creatinina del paciente. (Ver los tiempos de infusión en TRATAMIENTO: DOSIFICACIÓN EN ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL).

**TABLA 2**  
**DISMINUCIÓN DE LA DOSIFICACIÓN DE ZIENAM EN ADULTOS CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL Y  $\geq 70$  kg\***

Dosis total diaria de la Tabla 1	Depuración de creatinina (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		
	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	500	500

Dosis total diaria de la Tabla 1	Depuración de creatinina (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
	c/6 h	c/8 h	c/12 h
4,0 g/día	750 c/8 h	500 c/6 h	500 c/12 h

\*En pacientes con peso inferior a 70 kg se deben disminuir proporcionalmente las dosis administradas aún más.

Cuando se emplean dosis de 500 mg en los pacientes con depuración de creatinina de 6 a 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Los pacientes con depuración de creatinina  $\leq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o menos sólo deben recibir ZIENAM si van a ser sometidos a hemodiálisis en las 48 horas siguientes.

#### HEMODIÁLISIS

Cuando se tratan pacientes con depuración de creatinina  $\leq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y que están bajo hemodiálisis, se deben usar las dosificaciones recomendadas para pacientes con depuración de creatinina de 6 a 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver TRATAMIENTO: DOSIFICACIÓN EN ADULTOS CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL).

Tanto imipenem como cilastatina son extraídos de la sangre por la hemodiálisis. A aquellos pacientes sometidos a este procedimiento, se les debe administrar ZIENAM al terminar la sesión de hemodiálisis y en intervalos de 12 horas desde el fin de la hemodiálisis. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que están en hemodiálisis, en especial a los que tienen alguna enfermedad subyacente del sistema nervioso central. Para los pacientes en hemodiálisis sólo se recomienda ZIENAM si el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones (ver PRECAUCIONES).

Hasta ahora, no hay datos suficientes para recomendar el empleo de ZIENAM en pacientes en diálisis peritoneal.

En pacientes de edad avanzada es posible que la medición del nitrógeno ureico o creatinina no refleje por sí sola con exactitud el estado de la función renal. Se sugiere determinar la depuración de creatinina como guía para establecer la dosificación en dichos pacientes.

#### PROFILAXIS: DOSIFICACIÓN EN ADULTOS

Para la profilaxis de infecciones postoperatorias en adultos, se deben administrar por vía intravenosa 1000 mg de ZIENAM en la inducción con anestesia y otros 1000 mg tres horas después. En cirugías de alto riesgo (p.ej., colorrectal) se pueden administrar otras dos dosis de 500 mg, 8 y 16 horas después de la inducción con anestesia.

No hay suficientes datos para recomendar una dosificación profiláctica en pacientes con depuración de creatinina  $\leq 70$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### TRATAMIENTO: DOSIFICACIÓN EN NIÑOS (DE TRES MESES DE EDAD O MAYORES)

Las dosificaciones recomendadas para niños y lactantes son las siguientes:

- NIÑOS  $\geq 40$  kg: La misma dosificación que en los adultos.
- NIÑOS y LACTANTES  $< 40$  kg: 15 mg/kg cada seis horas. La dosis total diaria no debe ser mayor de 2 g.

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

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

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

#### RECONSTITUCIÓN DE LA SOLUCIÓN INTRAVENOSA

ZIENAM para administración intravenosa se presenta en forma de polvo estéril en frascos que contienen el equivalente de 500 mg de imipenem y 500 mg de cilastatina.

ZIENAM contiene bicarbonato de sodio como buffer, para proporcionar soluciones con pH de 6,5 a 8,5. No hay ningún cambio significativo del pH cuando las soluciones se preparan y se usan como se indica. ZIENAM contiene 37,5 mg de sodio (1,6 mEq.).

El polvo estéril de ZIENAM se debe reconstituir como está indicado en la Tabla 3. Se debe agitar el frasco hasta obtener una solución clara. Las variaciones de color entre incoloro a amarillo no afectan la potencia del producto.

**TABLA 3**  
RECONSTITUCIÓN DE ZIENAM

<b>Dosis de ZIENAM (mg de imipenem)</b>	<b>Volumen de diluyente que se debe añadir (mL)</b>	<b>Concentración promedia aproximada de ZIENAM (mg de imipenem/mL)</b>
500	100	5

#### Reconstitución del vial de 20 mL

El contenido de los viales debe ser suspendido y transferido a 100 mL de una solución adecuada para infusión.

Un procedimiento sugerido es adicionar aproximadamente 10 mL de la solución adecuada para infusión (ver la ESTABILIDAD, ZIENAM I.V.) al vial. Agite bien y transfiera la suspensión resultante al envase de solución para infusión.

**PRECAUCIÓN: LA SUSPENSIÓN NO ES PARA INFUSIÓN DIRECTA.**

Repita el procedimiento con 10 mL adicionales de la solución para infusión, para asegurar que se está transfiriendo el contenido completo del vial a la solución para infusión. Se debe agitar la mezcla hasta obtener una solución transparente.

#### ESTABILIDAD DE ZIENAM

Consérvese el polvo seco a temperatura inferior a 25°C.

La Tabla 4 muestra los periodos de estabilidad de ZIENAM reconstituido con determinadas soluciones intravenosas y conservadas a temperatura ambiente o en refrigeración.

**PRECAUCIÓN:** ZIENAM es químicamente incompatible con el lactato, por lo que no debe ser reconstituido con diluentes que lo contengan. Sin embargo, ZIENAM, sí puede ser administrado a través de un equipo de venoclisis con el que se esté administrando una solución de lactato.

ZIENAM no debe ser mezclado ni añadido físicamente a otros antibióticos.

**TABLA 4**  
**ESTABILIDAD DE ZIENAM RECONSTITUIDO**

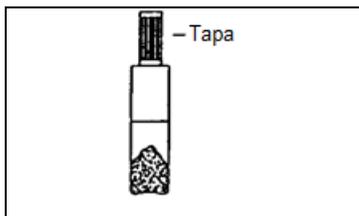
<u>Diluyente</u>	Periodo de estabilidad	
	A temperatura ambiente (25°C)	En refrigeración (2°C - 8°C)
Solución isotónica de cloruro de sodio	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% en agua	4 horas	24 horas
Dextrosa al 10% en agua	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + NaCl al 0,9%	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + NaCl al 0,45%	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + NaCl al 0,225%	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5% + KCl al 0,15%	4 horas	24 horas
Manitol al 5% y 10%	4 horas	24 horas

INSTRUCCIONES PARA EL USO DE ZIENAM I.V.:

*Para abrir el diluyente:*

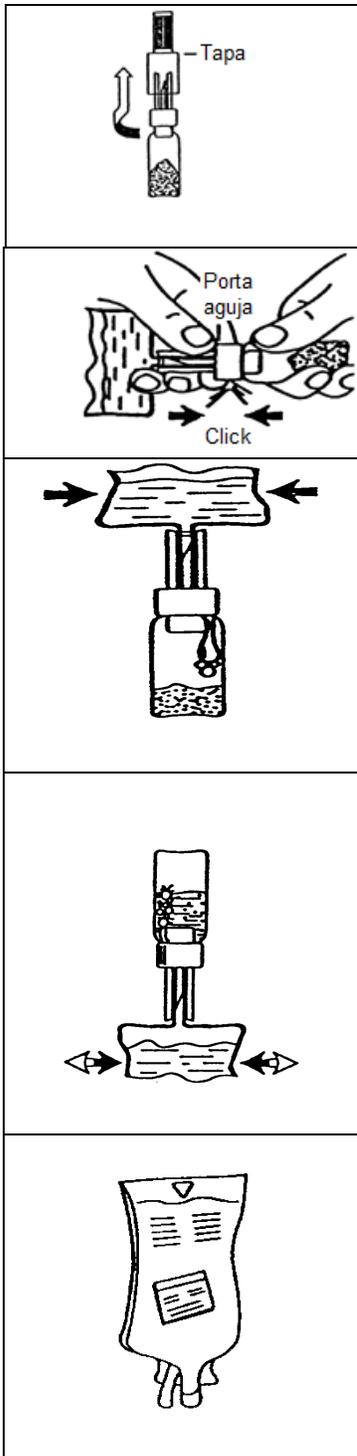
Retire el sello desde la esquina y remueva el envase. Se puede observar alguna opacidad en el plástico debido a la humedad absorbida durante la esterilización. Esto es normal y no afecta la calidad de la solución o su seguridad. La opacidad disminuirá gradualmente.

*Para ensamblar el frasco y el diluyente:*



**Paso 1. EXAMINAR**

Examine que el frasco no contenga materia extraña en el polvo y asegúrese de que el sello entre la tapa y el frasco está intacto.



### Paso 2. DESTAPAR

Haga girar y luego tire de la tapa para romper el sello de seguridad.

### Paso 3. CONECTAR

Introduzca la aguja en el conector de la bolsa de infusión. Empuje el porta aguja y el frasco juntos hasta que suene un "clic".

### Paso 4. MEZCLAR

Mantenga el frasco hacia arriba, apriete la bolsa de infusión varias veces para transferir el diluyente al interior del frasco. Agite el frasco para reconstituir la solución.

### Paso 5. TRANSFERIR

Invierta el conjunto armado sosteniendo el frasco en forma invertida. Apriete y suelte la bolsa de infusión varias veces para aumentar la presión en el frasco y permitir que el contenido del mismo se transfiera hacia la bolsa.

Repita pasos 4 y 5 para disolver cualquier remanente del polvo que quede en el frasco, hasta que el mismo esté completamente vacío.

### Paso 6. IDENTIFICAR

Llene con la información pertinente la etiqueta separable y fijela en la bolsa de infusión para identificación apropiada. Retire el frasco de la bolsa. Mezcle bien el contenido de la bolsa de infusión antes de usar la solución reconstituida dentro del tiempo especificado.

#### *Preparación para la administración:*

1. Revise si hay fugas apretando la bolsa de infusión firmemente. Si encuentra fugas o goteo, descarte la unidad ya que su esterilidad podría estar comprometida.
2. Cierre el mecanismo de control de flujo del equipo de administración.
3. Remueva la tapa del puerto de salida en la parte inferior de la bolsa de infusión.

4. Inserte la aguja del equipo de administración dentro del puerto girando la aguja hasta que este firmemente asentada.

NOTA: Ver instrucciones del equipo de administración.

5. Suspenda la bolsa de infusión.

6. Apriete y afloje la cámara de goteo para establecer el nivel apropiado de flujo en la cámara.

7. Abra el mecanismo de control de flujo y libere el aire del equipo. Cierre el mecanismo.

8. Una al equipo de venipuntura.

9. Regule el índice de administración con el mecanismo de control de flujo.

**PRECAUCIÓN: No use envase flexible en conexiones en serie.**

#### *Estabilidad*

ZIENAM debe ser preparado con envases de diluentes con un puerto con longitud máxima de 14 mm. Cuando se prepara como se indica en este prospecto, ZIENAM mantiene una potencia satisfactoria por 4 horas a temperatura ambiente o por 24 horas bajo refrigeración (2°C-8°C).

Antes de administrar, lea completamente este prospecto.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

Existen algunos indicios clínicos y de laboratorio de una alergenidad cruzada parcial entre ZIENAM y los otros antibióticos beta-lactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Con la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos han ocurrido reacciones graves (incluyendo anafilaxis). Antes de iniciar el tratamiento con ZIENAM se debe investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado anteriormente alguna reacción de hipersensibilidad a un antibiótico beta-lactámico. Si ocurre una reacción alérgica con ZIENAM, se debe suspender la administración y aplicar las medidas apropiadas.

Reportes de casos en la literatura han demostrado que la coadministración de antibióticos carbapenémicos, incluido imipenem, a pacientes en tratamiento con ácido valproico o divalproex sódico causa una disminución de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden disminuir por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, lo que incrementaría el riesgo de presentar convulsiones intercurrentes. Aumentar la dosis de ácido valproico o de divalproex sódico podría no ser suficiente para compensar esta interacción. Por lo general, no se recomienda el uso concomitante de imipenem y ácido valproico/divalproex sódico. En pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico, se debe considerar la administración de antibacterianos distintos de los carbapenémicos para el tratamiento de infecciones. Si fuera necesario administrar ZIENAM, se deberá considerar la administración de terapia anticonvulsiva complementaria (ver **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

Prácticamente con todos los antibióticos se han observado casos de colitis pseudomembranosa cuya severidad varía desde leve hasta amenazar la vida del paciente. Por lo tanto, los antibióticos se deben prescribir con precaución en personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, en particular colitis. Es importante considerar el diagnóstico de colitis pseudomembranosa en pacientes que presenten diarrea al usar un antibiótico. Aunque los estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es la causa primaria de la colitis asociada con el uso de antibióticos, también se deben considerar otras causas posibles.

## EMBARAZO

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

## MUJERES EN PERÍODO DE LACTANCIA

Se ha detectado imipenem en la leche humana. Si se considera indispensable administrar ZIENAM a una madre lactante, la paciente debe dejar de amamantar.

## USO PEDIÁTRICO

No hay suficientes datos clínicos para recomendar el uso de ZIENAM en niños menores de tres meses o en pacientes pediátricos con deterioro de la función renal (creatinina sérica >2 mg/dL). (Ver también DOSIFICACIÓN EN NIÑOS).

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Como con otros antibióticos beta-lactámicos, con la formulación intravenosa de ZIENAM se han observado efectos colaterales sobre el sistema nervioso central, como actividad mioclónica, estados de confusión o convulsiones, especialmente cuando se sobrepasaron las dosificaciones recomendadas basadas en la función renal y el peso corporal del paciente. Estos efectos han sido reportados más comúnmente en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (lesiones cerebrales o antecedentes convulsivos) y/o compromiso de la función renal, que pueden ocasionar una acumulación de los fármacos administrados. Por consiguiente, en esos casos es especialmente necesario seguir estrictamente las dosificaciones recomendadas (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Se debe continuar el tratamiento anticonvulsivante en los pacientes con trastornos convulsivos.

Si aparecen temblores focales, mioclonías o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y administrarles anticonvulsivantes si ya no lo están recibiendo. Si persisten los síntomas neurológicos centrales, se debe disminuir la dosificación o suspender la administración de ZIENAM.

Los pacientes con depuración de creatinina  $\leq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sólo deben recibir ZIENAM si se les va a someter a hemodiálisis en las 48 horas siguientes a la administración. En los pacientes en hemodiálisis sólo se recomienda usar ZIENAM si el beneficio justifica el riesgo potencial de convulsiones.

## **INTERACCIONES**

Se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir y ZIENAM. Estos dos medicamentos no se deben usar al mismo tiempo, a menos que los beneficios potenciales sean mayores que los riesgos.

Reportes de casos en la literatura han demostrado que la coadministración de antibióticos carbapenémicos, incluido imipenem, a pacientes en tratamiento con ácido valproico o divalproex sódico causa una disminución de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden disminuir por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, lo que incrementaría el riesgo de presentar convulsiones intercurrentes. Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, los datos de estudios in vitro y en animales sugieren que

carbapenems pueden inhibir la hidrólisis de glucurónido metabolito (VPA-g) de ácido valproico de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. (Ver **PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS**).

Ver también la sección ESTABILIDAD.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

ZIENAM es generalmente bien tolerado. En estudios clínicos controlados fue tan bien tolerado como la cefazolina, la cefalotina y la cefotaxima. Los efectos colaterales rara vez hacen necesario suspender el tratamiento, y generalmente son leves y pasajeros; los efectos adversos serios son raros. Los efectos adversos más comunes han sido las reacciones locales.

SE HAN REPORTADO LOS SIGUIENTES EFECTOS SECUNDARIOS DURANTE ESTUDIOS CLÍNICOS Y EN LA EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN. REACCIONES LOCALES

Eritema, dolor local e induración, tromboflebitis.

### REACCIONES ALÉRGICAS Y DE LA PIEL

Erupción cutánea, prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, edema angioneurótico, necrólisis epidérmica tóxica (rara), dermatitis exfoliativa (rara), candidiasis, fiebre, incluyendo fiebre inducida por medicamentos y reacciones anafilácticas.

### REACCIONES GASTROINTESTINALES

Náusea, vómito, diarrea, manchas en los dientes y/o en la lengua. Como con prácticamente todos los demás antibióticos de amplio espectro, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa.

### HEMATOLÓGICOS

Han sido reportados casos de eosinofilia, leucopenia, neutropenia (incluyendo agranulocitosis), trombocitopenia, trombocitosis, disminución de la hemoglobina y prolongación del tiempo de protrombina. Algunos pacientes pueden presentar una prueba de Coombs directa positiva.

### FUNCIÓN HEPÁTICA

Aumentos de las transaminasas séricas, bilirrubina y/o fosfatasa alcalina sérica; hepatitis (rara) y hepatitis fulminante (muy rara).

### FUNCIÓN RENAL

Oliguria/anuria, poliuria, raros casos de insuficiencia renal aguda. Es difícil determinar el papel de ZIENAM en las alteraciones de la función renal, debido a que generalmente esos pacientes han tenido factores predisponentes a la hiperazoemia prerrenal o al deterioro de la función renal.

Se han observado aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno uréico en la sangre. Cambio de color de la orina; es inofensivo y no se debe confundir con la hematuria.

### NEUROLÓGICOS/PSIQUIÁTRICOS

Parestesia, encefalopatía, agitación y discinecia.

Como con otros antibióticos beta-lactámicos, con la formulación intravenosa se han observado efectos colaterales sobre el sistema nervioso central, como actividad mioclónica, trastornos psíquicos incluyendo alucinaciones, estados confusionales, o convulsiones.

#### ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

Disminución auditiva, disgeusia.

#### PACIENTES CON GRANULOCITOPENIA

La náusea y/o el vómito relacionados con el medicamento ocurren con más frecuencia en los pacientes con granulocitopenia tratados con ZIENAM que en los que no tienen granulocitopenia.

#### **SOBREDOSIFICACION**

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación de ZIENAM. Imipenem-cilastatina sódica es hemodializable. Sin embargo, se desconoce la utilidad de este procedimiento en caso de sobredosificación.

#### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Consérvese el polvo seco a temperaturas inferiores a 25°C.

Producto reconstituido: Consérvese bajo refrigeración (2°C-8°C) por no más de 24 horas.

Para mayor información acerca del almacenamiento de ZIENAM reconstituido, ver (POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN / ESTABILIDAD DE ZIENAM)

#### **INFORMACIÓN LOCAL**

Zienam 500 mg - 500 mg Polvo para solución Inyectable I.V. E.F.24.548/17



RIF. J-30623432-2