

PROYECTO DE PROSPECTO

Bagocilast

Imipenem 500 mg

Cilastatina 500 mg

Inyectable

Uso Endovenoso

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Imipenem (expresado como Imipenem Anhidro) 500 mg; Cilastatina (como Cilastatina Sódica) 500 mg. Excipientes: Bicarbonato de Sodio c.s.

Bagocilast contiene 37,5 mg de sodio (1,6 mEq).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibacterianos de uso sistémico. Código ATC: J01D H51.

INDICACIONES

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Imipenem Cilastatina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones Institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

La actividad de **Bagocilast** contra un inusualmente amplio espectro de patógenos lo hace particularmente útil en el tratamiento de infecciones polimicrobianas y mixtas, aerobias y anaerobias, como así también en el tratamiento inicial previo a la identificación del organismo causal.

Bagocilast está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a organismos sensibles:

- Infecciones intraabdominales
- Infecciones de las vías respiratorias.
- Infecciones ginecológicas
- Septicemias
- Infecciones del tracto genitourinario

- Infecciones de huesos y articulaciones
- Infecciones de piel y tejidos blandos
- Endocarditis

Bagocilast está indicado en el tratamiento de infecciones mixtas causadas por cepas bacterianas aerobias y anaerobias. La mayoría de estas infecciones mixtas se asocian a contaminación con flora fecal o flora originaria de vagina, piel y boca. En estas infecciones mixtas, el *Bacteroides fragilis* es el patógeno anaerobio más comúnmente encontrado y es habitualmente resistente a aminoglucósidos, cefalosporinas y penicilinas. Sin embargo, el *Bacteroides fragilis* es usualmente sensible a **Bagocilast**.

Bagocilast demostró ser eficaz contra muchas infecciones causadas por bacterias aerobias y anaerobias, grampositivas y gramnegativas, resistentes a cefalosporinas incluyendo cefazolina, cefoperazona, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, moxalactam, cefamandol, ceftazidima y ceftriaxona. En forma similar, muchas infecciones causadas por microorganismos resistentes a aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina) y/o penicilinas (ampicilina, carbenicilina, penicilina-G, ticarcilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina) respondieron al tratamiento con **Bagocilast**.

Bagocilast no está indicado en el tratamiento de la meningitis.

Profilaxis

Bagocilast también está indicado para la prevención de ciertas infecciones posquirúrgicas en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos contaminantes o potencialmente contaminantes en donde la posibilidad de infección postquirúrgica puede ser especialmente seria.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Bagocilast (Imipenem / Cilastatina Sódica) es un antibiótico betalactámico de amplio espectro disponible para infusión endovenosa solamente.

El Imipenem es un antibiótico betalactámico perteneciente al grupo de los carbapenémicos. Deriva del compuesto original tienamicina producido por la bacteria *Streptomyces cattleya*. La acción bactericida del Imipenem se produce por su unión a las proteínas que ligan Penicilina A1, 1B, 2, 4, 5 y 6 en las membranas citoplasmáticas de *Escherichia coli* y a PBP 1A, 1B, 2, 4 y 5 de *Pseudomona aeruginosa*, lo que da lugar a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana.

La Cilastatina es un inhibidor específico, competitivo y reversible de la Dehidropeptidasa I, la enzima renal que metaboliza e inactiva el Imipenem.

Imipenem y Cilastatina Sódica están presentes en **Bagocilast** en una relación de peso de 1:1.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves.

Bactericida de amplio espectro de patógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios, debido a que es un potente inhibidor de la síntesis de la pared celular bacteriana.

Aerobios gramnegativos:

Achromobacter spp, *Acinetobacter spp* (incluido *A. Calcoaceticus*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes spp*, *Bordetella bronchiseptica*, *Campylobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia spp*, *Klebsiella spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella spp*, *Morganella*

morganii, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp*, *Serratia spp*, *Shigella spp*, *Yersinia spp*. *Xanthomonas maltophilia* y algunas cepas de *Pseudomonas cepacia* no son sensibles al antibiótico.

Aerobios grampositivos:

Enterococcus faecalis, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (grupo B de *Streptococcus*), *Streptococcus* grupo C, grupo G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans* grupo *Streptococci*. Imipenem Cilastatina es inactivo in vitro contra *Enterococcus faecium*. Algunos *Staphylococcus meticilina* resistentes no son susceptibles al antibiótico.

Anaerobios gramnegativos:

Bacteroides spp, *Fusobacterium spp*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Bacteroides bivius*, *Bacteroides disiens*, *Veillonella spp*.

Anaerobios grampositivos:

Actinomyces spp, *Bifidobacterium spp*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium spp*, *Peptococcus spp*, *Peptococcus Niger*, *Peptostreptococcus spp*, *Propionibacterium spp*. Se ha demostrado que el Imipenem en pruebas in vitro actúa en forma sinérgica con los antibióticos aminoglucósidos contra algunas colonias de *Pseudomonas aeruginosas*.

Farmacocinética

El Imipenem parece tener una afinidad mayor por los PBP 1A, 1B y 2. No se absorbe en el tracto gastrointestinal, solo se debe administrar por vía parenteral.

Su unión a las proteínas es baja. Se metaboliza en el riñón y por hidrólisis del anillo Betalactámico en la célula tubular o en el filtrado glomerular. Su vida media aproximada es de 1 hora y la concentración plasmática máxima es de 14 mcg/ml y de 41 mcg/ml a 83 mcg/ml después de una dosis I.V. de 250 mg, 500 mg y 1000 mg respectivamente, durante 20 minutos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Bagocilast se presenta para infusión endovenosa solamente.

Las recomendaciones de dosificación para **Bagocilast** indican la cantidad de Imipenem a ser administrado. Las soluciones contienen asimismo Cilastatina, en cantidades equivalentes.

La dosificación diaria total de **Bagocilast** 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.

Posología en adultos

Tratamiento de pacientes adultos con función renal normal

Las dosis citadas en la Tabla 1 se basan en un paciente con función renal normal (*clearance* de creatinina de $> 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y un peso corporal $\geq 70 \text{ kg}$. Para pacientes con un *clearance* de creatinina $\leq 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (ver Tabla 2) y/o con un peso corporal $< 70 \text{ kg}$, deberá realizarse una reducción de dosis. La reducción de dosis debida al peso corporal es especialmente importante para pacientes con pesos corporales mucho menores y/o con insuficiencia renal moderada / severa.

La mayoría de las infecciones responden a una dosis diaria de 1-2 g, repartidos en 3-4 infusiones. Para el tratamiento de infecciones moderadas puede igualmente utilizarse el esquema de dosificación 1 g, dos veces por día. En infecciones debidas a agentes menos

sensibles, la dosis diaria de **Bagocilast** puede incrementarse hasta 4 gramos por día, no obstante, sin superar los 50 mg/kg/día.

Las dosis ≤ 500 mg de **Bagocilast** deben administrarse por infusión endovenosa en 20 a 30 minutos. Las dosis > 500 mg deben ser infundidas en 40 a 60 minutos. En los pacientes que presenten náuseas durante la infusión, se puede disminuir la velocidad del goteo.

Tabla 1 - Dosificación de Bagocilast en adultos con función renal normal y peso corporal ≥ 70 kg. *

Severidad de la Infección	Dosis (mg de Imipenem)	Intervalo de Dosis	Dosis Diaria Total
Leve	250 mg	6 h	1 g
Moderada	500 mg	8 h	1,5 g
	1000 mg	12 h	2 g
Severa-completamente sensible	500 mg	6 h	2 g
Infecciones severas y/o por organismos menos sensibles que amenazan la vida (principalmente algunas cepas de <i>P. aeruginosa</i>)	1000 mg	8 h	3 g
	1000 mg	6 h	4 g

* En pacientes con peso corporal < 70 kg debe realizarse una reducción proporcional de la dosis administrada.

Debido a la elevada actividad antimicrobiana de **Bagocilast**, se recomienda que la dosis diaria máxima total no exceda los 50 mg/kg/día ó 4 g/día. Sin embargo, los pacientes con fibrosis quística con función renal normal han sido tratados con **Bagocilast** en dosis de hasta 90 mg/kg/día en tomas divididas, sin exceder los 4 g/día.

Bagocilast ha sido empleado exitosamente como monoterapia en pacientes oncológicos inmunocomprometidos, con diagnóstico presuntivo o confirmado de septicemia.

Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia renal

Para determinar la dosis reducida para adultos con insuficiencia renal:

La dosis diaria total se elige de la Tabla 1 en base a las características de la infección.

De la Tabla 2, se elige el régimen de dosificación reducida apropiada en base a la dosis diaria de la Tabla 1 y a la categoría de *clearance* de creatinina del paciente (para tiempos de infusión ver “Tratamiento de pacientes adultos con función renal normal”).

Tabla 2 - Dosis reducida de Bagocilast en adultos con deterioro de la función renal y peso corporal ≥ 70 Kg. *

Dosis Diaria Total de Tabla 1	Clearance de Creatinina (ml/min/1,73 m2)		
	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 pacientes con peso corporal < 70 kg debe realizarse una reducción proporcional de la dosis administrada.

Cuando la dosis de 500 mg es utilizada en pacientes con *clearance* de creatinina de 6 - 20 ml/min/1,73m², puede haber un mayor riesgo de convulsiones.

Los pacientes con *clearance* de creatinina < 5 ml/min/1,73m² no deben recibir **Bagocilast** a menos que se instituya hemodiálisis dentro de las 48 horas.

Hemodiálisis

Cuando se trata pacientes con *clearance* de creatinina < 5 ml/min/1,73m² sometidos a hemodiálisis, emplear las recomendaciones de dosificación para pacientes con *clearance* de creatinina de 6-20 ml/min/1,73m² (ver “Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia renal”).

Tanto Imipenem como Cilastatina son eliminados de la circulación durante la hemodiálisis. El paciente debe recibir **Bagocilast** después de la hemodiálisis y a intervalos de 12 horas a partir de la finalización de esa sesión de hemodiálisis. Los pacientes dializados, especialmente aquellos con enfermedades del SNC, deben ser controlados cuidadosamente; sólo se recomienda administrar **Bagocilast** a pacientes en hemodiálisis, cuando el beneficio supera al riesgo potencial de convulsiones (ver “PRECAUCIONES”).

Hasta la fecha, no existen datos suficientes para recomendar el uso de **Bagocilast** para pacientes en diálisis peritoneal.

El estado de la función renal en los pacientes ancianos no se puede establecer exactamente mediante la determinación sanguínea de urea o creatinina solamente. En tales pacientes se sugiere determinar la dosificación sobre la base del *clearance* de creatinina.

Profilaxis en pacientes adultos

Como profilaxis contra infecciones postquirúrgicas en adultos, deben administrarse 1000 mg de **Bagocilast** por vía endovenosa con la inducción de la anestesia y 1000 mg tres horas después. Para cirugía de alto riesgo (por ejemplo, colorrectal), pueden administrarse dos dosis adicionales de 500 mg a las 8 y a las 16 horas después de la inducción.

No existen datos suficientes sobre los cuales basar una recomendación de dosis para la profilaxis en pacientes con un *clearance* de creatinina < 70 ml/min/1,73m².

Posología en pacientes pediátricos

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.

Modo de administración

Preparación de la solución para infusión endovenosa

Bagocilast se suministra como un polvo estéril en frascos ampolla conteniendo el equivalente a 500 mg de Imipenem y el equivalente a 500 mg de Cilastatina.

Bagocilast está tamponado con Bicarbonato de Sodio para proporcionar soluciones en un rango de pH de 6,5 a 8,5. No existen alteraciones significativas en el pH cuando las soluciones se preparan y se utilizan según lo indicado.

El polvo estéril de **Bagocilast** 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 - Reconstitución de Bagocilast

Dosis de Bagocilast	Volumen de diluyente a ser agregado(ml)	Concentración Promedio Aproximada de Bagocilast
500 mg de Imipenem	100 ml	5 mg/ml de Imipenem

Reconstitución de Bagocilast Inyectable

El contenido del frasco-ampolla suministrado, debe ser suspendido y transferido, para que la solución final de infusión resultante sea de 100 ml.

Procedimiento de reconstitución:

1. Agregar al frasco-ampolla del producto aproximadamente 10 ml de los 100 ml que se utilizarán del diluyente apropiado (ver Tabla 4 - Estabilidad de **Bagocilast** Inyectable reconstituido).

Precaución: Esta suspensión inicial no es para infusión directa.

2. Agitar bien y transferir la suspensión resultante, al contenedor de la solución final de infusión.

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

4. Agitar nuevamente.

5. Transferir nuevamente al contenedor de 100 ml.

Debe agitarse hasta obtener una solución clara.

6. Transferir el contenido del contenedor de 100 ml a un sachet de administración parenteral.

Las variaciones de color, de incoloro a amarillo, no afectan la potencia del producto.

Todo el proceso de reconstitución del producto debe efectuarse en un ámbito adecuado de asepsia.

Estabilidad

La Tabla 4 muestra el período de estabilidad de **Bagocilast** al reconstituirse con las soluciones de infusión seleccionadas y almacenado a temperatura ambiente o bajo refrigeración.

Advertencia

Bagocilast es químicamente incompatible con lactato y no debe ser reconstituido en diluyentes que contengan lactato. **Bagocilast** puede ser administrado, no obstante, en un sistema de administración endovenosa a través del cual se esté infundiendo una solución de lactato.

Bagocilast no debe ser mezclado o agregado físicamente a otros antibióticos.

Tabla 4 - Estabilidad de Bagocilast Reconstituido

Diluyente	Período de Estabilidad	
	Temperatura Ambiente (<25 °C)	Refrigeración (4-8 °C)
ClNa isotónico	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5 % en agua destilada	4 horas	24 horas
Dextrosa al 5 % y ClNa al 0,9 %	4 horas	24 horas

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Hipersensibilidad a cualquiera de los otros antibióticos del tipo betalactámico (por ejemplo, penicilina, cefalosporina).

No mezclar con otros antibióticos

ADVERTENCIAS

Existe alguna evidencia clínica y de laboratorio de hipersensibilidad cruzada parcial entre **Bagocilast** y los otros antibióticos betalactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Se han reportado reacciones severas (incluyendo anafilaxia) con la mayoría de los antibióticos betalactámicos. Antes de comenzar la terapia con **Bagocilast**, se debe efectuar un cuidadoso sondeo acerca de reacciones previas de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. Si ocurre una reacción alérgica a **Bagocilast**, la droga debe discontinuarse y se deberán tomar las medidas apropiadas.

Se ha informado colitis pseudomembranosa 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 el diagnóstico de colitis pseudomembranosa en pacientes que desarrollen diarrea en asociación con el 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.

PRECAUCIONES

Existen ciertas evidencias clínicas de alergenidad cruzada con otros antibióticos beta-lactámicos.

Tener en cuenta antes de la dosificación el estado de la función renal.

Utilice antibióticos solamente con la prescripción de un médico u odontólogo.

No se automedique ni ofrezca antibióticos a otras personas.

Cumpla el tratamiento según lo indicado, respetando la dosis, horarios de la toma y tiempo de tratamiento. No prolongue ni interrumpa el tratamiento salvo que se lo indique el profesional.

No utilice antibióticos que le hayan sobrado o que les hayan sobrado a otros.

Lávese frecuentemente las manos con agua y con jabón.

Mantenga su calendario de vacunación al día.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **Bagocilast** sólo debe ser usado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Categoría C en el embarazo para la FDA.

Lactancia

Imipenem ha sido detectado en la leche humana. Si el uso de **Bagocilast** se considera esencial, la paciente debe suspender la lactancia.

Empleo en pediatría

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

Empleo en ancianos

No se reporta documentación acerca de la administración combinada de Imipenem - Cilastatina en la población geriátrica. De todas maneras, como los pacientes añosos tienen mayor posibilidad de sufrir una disminución de la función renal, en caso de que los antibióticos sean administrados es conveniente ajustar la dosificación en dichos pacientes.

Sistema Nervioso Central

Como con otros antibióticos beta-lactámicos, se han reportado eventos adversos a nivel del SNC, tales como actividad mioclónica, estados confusionales o convulsiones, especialmente cuando se excedieron las dosis recomendadas basadas en la función renal y el peso corporal. Estos eventos han sido reportados más comúnmente en pacientes con desórdenes del sistema nervioso central (por ejemplo, lesiones cerebrales o historia de convulsiones) y/o compromiso de la función renal, en quienes puede ocurrir acumulación de las dosis administradas. Especialmente en estos pacientes se requiere un estricto cumplimiento de los esquemas de dosificación recomendados (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En pacientes con trastornos convulsivos, debe continuarse con el tratamiento anticonvulsivante. Si ocurren temblores focales, mioclonías, o convulsiones, los pacientes deben ser evaluados neurológicamente y sometidos a tratamiento anticonvulsivante. Si los síntomas sobre el SNC continúan, la dosificación de **Bagocilast** se reducirá o el mismo se discontinuará.

Los pacientes con *clearance* de creatinina inferior a 5 ml/min/1,73m² no deben recibir **Bagocilast** a menos que se proceda a la hemodiálisis dentro de las 48 horas. Para pacientes que estén en hemodiálisis, **Bagocilast** está recomendado sólo cuando el beneficio supere el riesgo potencial de convulsiones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Tras la administración de **Bagocilast** pueden producirse reacciones adversas (por ejemplo, mareos, convulsiones) que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han notificado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron ganciclovir e Imipenem - Cilastatina. 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.

La administración simultánea de Imipenem - Cilastatina y probenecid produjo un aumento mínimo de los niveles plasmáticos y la vida media del Imipenem. La recuperación urinaria de Imipenem activo (no metabolizado) disminuyó hasta aproximadamente el 60% de la dosis cuando se administró Imipenem - Cilastatina con probenecid. La administración simultánea de

Imipenem - Cilastatina y probenecid aumentó al doble el nivel plasmático y la vida media de la Cilastatina, pero no tuvo efectos sobre la recuperación urinaria de Cilastatina.

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 RIN (cociente internacional normalizado). Se recomienda vigilar con frecuencia el RIN durante y poco después de la administración.

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos que incluyeron a 1723 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) 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
	Muy raras	anemia hemolítica, depresión de la médula ósea
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos psiquiátricos	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 Frecuencia no conocida	agravamiento de miastenia grave, cefalea Agitación, discinesia
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	pérdida auditiva
Trastornos cardíacos	Muy raras	vértigo, tinnitus
Trastornos vasculares	Muy raras Frecuentes Poco frecuentes	cianosis, taquicardia, palpitaciones tromboflebitis hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras Muy raras	rubor 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 imipenem/cilastatina
	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., exantemática)
	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
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 imipenem/cilastatina en los cambios de la función renal, porque habitualmente han estado presentes factores que predisponen

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	a azotemia prerrenal o deterioro de la función renal. 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 Frecuentes	molestias torácicas, astenia/debilidad 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

Población pediátrica (≥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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 Imipenem - Cilastatina. El Imipenem y la Cilastatina Sódica son hemodializables. Sin embargo, se desconoce la utilidad de este procedimiento en caso de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con algún Centro Toxicológico:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envases que contienen 1, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo las 3 últimas presentaciones para Uso Hospitalario exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

Una vez reconstituida, la solución puede conservarse durante 4 horas a temperatura ambiente no mayor de 25 °C ó 24 horas en heladera (2 ° a 8 °C).

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **BAGOCILAST** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral BAGÓ al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 55.477.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Elaborado en Ciudad de Necochea entre Ciudad de Mar del Plata y Av. Matienzo, Parque Industrial La Rioja (F5302CTA). La Rioja. Argentina.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.