METAMPEN® 500

FORMULA:

Cada frasco vial contiene:

Meropenem (Equiv. a 570,4 mg de Meropenem Trihidrato)……...…......................................500 mg.

Excipientes .................................................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antibacteriano para uso sistémico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

El Meropenem es un bactericida que actúa de formas similares a las penicilinas, por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. Tiene un amplio espectro de actividad in vitro, incluida la actividad frente a aerobios gram-positivos y gram-negativos, ligándose a las proteínas de unión a penicilina (PBPs).

Meropenem es un antibiótico carbapenem para uso parenteral, el cual es estable a la dehidropeptidasa- 1 humana (DHP-1).

Meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo con la síntesis vital de la pared celular bacteriana. La facilidad con la que éste penetra las células bacterianas, su alto nivel de estabilidad a todas las serina ß-lactamasas y su marcada afinidad por las proteínas de unión a penicilina (PBPs) explican la potente actividad bactericida de Meropenem frente a un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias. Las concentraciones bactericidas están comúnmente dentro de un orden de dilución de la mitad de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs).

Meropenem es estable en test de susceptibilidad y éstos pueden ser realizados empleando los sistemas de rutina normales. Los test “in vitro” muestran que Meropenem puede actuar sinérgicamente con varios antibióticos. Se ha demostrado tanto “in vitro” como “in vivo” que Meropenem posee un efecto post-antibiótico frente a organismos gram-positivos y gram-negativos.

Se recomienda un conjunto único de criterios de susceptibilidad de Meropenem en base a la farmacocinética y a la correlación de los resultados clínicos y microbiológicos con los diámetros de halos de inhibición y con las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) de los organismos infectantes.

El espectro antibacteriano “in vitro” de Meropenem incluye a la mayoría de las cepas bacterianas clínicamente significativas gram-positivas, gram-negativas, aerobias y anaerobias, tal y como se indica a continuación:

Aerobias gram-positivas

Bacillus spp., Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Enterococcus liquifaciens, Enterococcus avium, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Lactobacillus spp.,Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus (negativo y positivo a penicilinasa), Staphylococcus sp.(negativo a la coagulasa); incluyendo Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus capitis Aerobias gram-positivas

Staphylococcus cohnii, Staphylococcus xylosus, Staphylococcus warneri,Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus pneumoniae (susceptible y resistente a penicilina), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus equi, Streptococcus bovis, Streptococcus mitis, Streptococcus mitior, Streptococcus milleri, Streptococcus sanguis, Streptococcus viridans, Streptococcus salivarius, Streptococcus morbillorum, Streptococcus cremoris, Streptococcus Grupo G, Streptococcus Grupo F, Rhodococcus equi.

Aerobias gram-negativas

Achromobacter xylosoxidans, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter

baumannii, Acinetobacter junii, Acinetobacter haemolyticus, Aeromonas hydrophila, Aeromonas sorbria, Aeromonas caviae, Alcaligenes faecalis, Bordetella bronchiseptica, Brucella melitensis, Campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Citrobacter freundii, Citrobacter diversus, Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Enterobacter (Pantoea) agglomerans, Escherichia hermannii, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae (incluyendo positivos a la ß-lactamasa y cepas resistentes a ampicilina), Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae (incluyendo positivos a la ß-lactamasa, cepas resistentes a penicilina y cepas resistentes a espectinomicina), Hafnia alvei, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pickettii, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella spp. incluyendo Salmonella enteritidis/typhi, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidaea, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica.

Bacterias anaerobias

Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Actinomyces israelii, Bacteroides-Prevotella- Porphyromonas spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Bacteroides gracilis, Bacteroides levii, Bacteroides caccae, Bacteroides ureolyticus, Prevotella buccalis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella corporis, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Porphyromonas asaccharolytica, Porphyromonas gingivalis, Bifidobacterium spp., Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringes, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium difficile, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidum, Propionibacterium granulosum, Veillonella parvula, Wolinella recta.

Se ha observado que Enterococcus faecium, Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia y Staphylococcus sp. resistentes a meticilina son resistentes a Meropenem.

En voluntarios normales, una infusión intravenosa durante 30 minutos de una dosis única da lugar a niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 11µg/mL para 250 mg, 23 µg/mL para 500 mg,

49 µg/mL para 1 g y 115 µg/mL tras 2 g.

En voluntarios normales, una inyección intravenosa en bolus durante 5 minutos origina niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 52 µg/mL para 500 mg y 112 µg/mL para 1 g.

Las infusiones intravenosas durante 2, 3 y 5 minutos se compararon en un ensayo cruzado de tres vías. Estas duraciones de infusión originaron niveles plasmáticos máximos de 110, 91 y 94 µg/mL, respectivamente. Tras una dosis intravenosa de 500 mg, los niveles plasmáticos de Meropenem descienden a valores de 1 µg/mL o inferiores, 6 horas tras la administración. Cuando se administran dosis múltiples a intervalos de 8 horas, a individuos con función renal normal, no se produce acumulación de Meropenem. En individuos con función renal normal, la vida media de eliminación de Meropenem es de aproximadamente 1 hora. La unión a proteínas plasmáticas de Meropenem es aproximadamente del 2%. Aproximadamente el 70% de la dosis intravenosa administrada se recupera como Meropenem inalterado en orina, en 12 horas, tras lo cual se detecta escasa excreción renal adicional. Las concentraciones urinarias de Meropenem superiores a 10 µg/mL se mantienen durante un período de hasta 5 horas en la dosis de 500 mg. En voluntarios con función renal normal, no se observó acumulación de Meropenem en plasma u orina administrando 500 mg cada 8 horas o 1 g. cada 6 horas. Existe un metabolito, el cual es microbiológicamente inactivo. El Meropenem penetra de forma adecuada en la mayoría de los fluidos y tejidos corporales; incluyendo el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis bacteriana, alcanzando concentraciones por encima de las requeridas para inhibir la mayoría de las bacterias.

Los estudios en niños han demostrado que la farmacocinética de Meropenem es esencialmente similar a la de los adultos. La vida media de eliminación de Meropenem aumentó a aproximadamente 1,75 horas en niños de 3 a 5 meses de edad. Las concentraciones de Meropenem se elevan a medida que se aumenta también la dosis sobre el rango posológico de 10 a 40 mg/kg. Los estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal han mostrado que el aclaramiento plasmático de Meropenem está relacionado con el aclaramiento de creatinina, requiriéndose ajuste de la dosis en pacientes con alteración renal.

Los estudios de farmacocinética en ancianos, han mostrado una reducción en el aclaramiento plasmático de Meropenem en relación con la reducción del aclaramiento de creatinina, asociada con la edad.

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad hepática no han mostrado efectos de esta alteración sobre la farmacocinética de Meropenem.

Los estudios en animales indican que Meropenem es bien tolerado por el riñón. La evidencia histológica del daño tubular renal se observó en ratones y perros solamente a dosis de 2000 mg/kg y superiores. Meropenem es generalmente bien tolerado por el sistema nervioso central, observándose solamente efectos con dosis muy altas de 2000 mg/kg y superiores.

La DL50 intravenosa de Meropenem en roedores es superior a 2000 mg/kg. En estudios a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, se observaron únicamente efectos menores, incluyendo una pequeña disminución en los parámetros de los hematíes y un incremento en el peso del hígado en perros a 500 mg/kg. No existió evidencia de potencial mutagénico en los 5 test llevados a cabo, ni tampoco toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico, en los estudios en ratas y monos con la dosis más elevada posible. (El nivel de dosis sin efecto de una pequeña reducción en el peso corporal de F1 en ratas fue 120 mg/kg.). En un estudio preliminar en monos existió una mayor incidencia de abortos con 500 mg/kg.

No hubo evidencia de aumento de sensibilidad a Meropenem en animales jóvenes en comparación con los adultos. La formulación intravenosa se toleró satisfactoriamente en los estudios con animales. En los estudios en animales, el único metabolito de Meropenem presentó un perfil similar bajo de toxicidad.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

El Meropenem, es un antibiótico que se encuentra indicado para el tratamiento de infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses, algunas de estas infecciones pueden ser:

Neumonía (nosocomiales o adquirida en la comunidad).

Infecciones broncopulmonares en fibrosis quísticas.

Infecciones en el tracto urinario complicadas.

Infecciones intraabdominales complicadas.

Infecciones intra y posparto.

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

Septicemia.

Meningitis bacteriana aguda.

Meropenem puede emplearse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha ser de origen bacteriano.

Se debe tener en cuenta el uso apropiado de agentes antimicrobianos.

POSOLOGIA:

Adultos:

La posología y la duración de la terapia se establecerán dependiendo del tipo, gravedad de la infección y del estado del paciente.

La dosis diaria recomendada es la siguiente:

Tratamiento de infecciones del tracto urinario, infecciones ginecológicas e infecciones de la piel y tejidos blandos: 500 mg IV cada 8 horas.

Tratamiento de neumonías graves, infecciones intraabdominales, probables infecciones en pacientes neutropénicos y septicemia: 1 g. IV cada 8 horas.

Meningitis y fibrosis quística: 2 g cada 8 horas.

Adultos con alteración renal:

En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 mL/min, la dosis debe ser reducida tal y como se indica a continuación

Meropenem se elimina por hemodiálisis; por tanto, si fuera necesario un tratamiento continuado, se recomienda que la unidad de dosis (basada en el tipo y gravedad de la infección) se administre al finalizar el proceso de hemodiálisis para restaurar las concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces. No hay experiencia en la utilización de Meropenem en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Adultos con insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Ver “Precauciones”.

Geriatría: No se requiere ajuste de dosis en ancianos con función renal normal o con valores de aclaramiento de creatinina superiores a 50 mL/min.

Pediatría: Para niños mayores de 3 meses y hasta 12 años de edad, se recomienda una dosis IV de 10-20 mg/kg cada 8 horas, dependiendo del tipo y gravedad de la infección, susceptibilidad del (de los) patógeno/s y el estado del paciente. En niños con un peso superior a 50 kg, se deben utilizar dosis de adultos.

En meningitis y fibrosis quística, la dosis recomendada es 40 mg/kg cada 8 horas.

En pacientes con neutropenia febril se recomienda una dosis de 20 mg/kg cada 8 horas.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION

Meropenem deberá administrarse por inyección intravenosa en bolus durante aproximadamente 5 minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15-30 minutos.

ADMINISTRACION EN BOLUS:

Para administrar Meropenem por inyección intravenosa en bolus, deberá reconstituirse con agua estéril para inyección (5 mL/250 mg de Meropenem), obteniéndose una concentración aproximada de 50 mg/mL. Las soluciones reconstituidas son claras o de color amarillo pálido.

ADMINISTRACION POR INFUSION:

Para administrar Meropenem por infusión intravenosa, puede reconstituirse directamente con agua para inyección o con una solución compatible para infusión y diluir adicionalmente (50-200 mL) con dicha solución compatible para infusión. Durante la reconstitución y administración, se deberán emplear técnicas asépticas estándares.

Agitar la solución reconstituida antes de administrar.

Después de la reconstitución: Las soluciones ya reconstituidas para inyección intravenosa deben utilizarse inmediatamente. En el intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la inyección o infusión intravenosa no debe exceder 1 hora.

Los viales son para un único uso.

INCOMPATIBILIDADES

Meropenem es compatible con los siguientes fluidos de infusión:

Infusión intravenosa de cloruro sódico al 0,9%

Infusión intravenosa de glucosa al 5% o al 10%

Infusión intravenosa de glucosa al 5% con bicarbonato sódico al 0,02%

Cloruro sódico al 0,9% e infusión intravenosa de glucosa al 5%

Glucosa al 5% con infusión intravenosa de cloruro sódico al 0,225%

Glucosa al 5% con infusión intravenosa de cloruro potásico al 0,15%

Infusión intravenosa de manitol al 2,5% y al 10%

Normosol - M en infusión de glucosa al 5%

Meropenem no deberá ser mezclado ni incorporado a soluciones que contengan otros fármacos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano Carbapenems.

Hipersensibilidad grave (reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro agente antibacteriano ß-lactámico (por ejemplo Penicilinas o Cefalosporinas).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los pacientes con historial de hipersensibilidad a los Carbapenems, penicilinas u otros antibióticos ß-lactámicos también pueden ser hipersensibles a Meropenem. Como con todos los antibióticos ß-lactámicos, se han comunicado raramente reacciones de hipersensibilidad.

Como casi todos los agentes antibacterianos, incluido el Meropenem, se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis seudomembranosa pudiendo oscilar en grave o leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o tras la administración de Meropenem. Si se presenta una reacción alérgica grave se debe interrumpir el medicamento y tomar medidas adecuadas.

Uso en pediatría: No se han establecido la eficacia y tolerabilidad en niños menores de tres meses de edad; por tanto, no se recomienda el uso de Meropenem por debajo de esta edad.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: Durante el tratamiento con Meropenem se monitorizará la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos pre-existentes.

Para el tratamiento de un paciente individual se debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano Carbapenem basándose en factores tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de selección de bacterias resistentes a carbapenem.

El uso de Meropenem en pacientes con enfermedad hepática debe ser conducido con un atento monitoreo del nivel de transaminasa y de bilirrubina. El uso de Meropenem, como el de otro antibiótico, puede favorecer el desarrollo de microorganismos no sensibles, y, por lo tanto, es necesario un continuo monitoreo del paciente. Se aconseja el uso de Meropenem en la infección sostenida de Estafilococo meticilino-resistente. La colitis pseudomembranosa ha sido observada prácticamente con todos los antibióticos y puede variar en gravedad de una forma leve a una forma peligrosa para la vida. El antibiótico debe ser prescripto con cautela a los individuos con historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente la colitis. Es importante considerar un diagnóstico de colitis pseudomembranosa en pacientes que desarrollan diarrea en concomitancia al empleo de un antibiótico. Aunque los estudios indiquen que una toxina productora del Clostridium difficile sea una de las causas primarias de la colitis antibiótico-asociada, deberá ser considerada alguna otra causa. Debe ser considerada con prudencia la co-administración del Meropenem con fármacos potencialmente nefrotóxicos.

Uso en embarazo: No se ha establecido la seguridad de Meropenem durante el embarazo en humanos, aunque los estudios en animales no han mostrado un efecto adverso sobre el feto en desarrollo. Meropenem no deberá administrarse durante el embarazo a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

Uso en lactancia: Meropenem se detecta a concentraciones muy bajas en leche materna en animales.

Meropenem no deberá ser utilizado durante la lactancia, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: No se dispone de datos, pero no se prevé que Meropenem. Afecte la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas que se presentan por el uso del Meropenem se resumen en la siguiente tabla:

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Probenecid compite con Meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe la excreción renal de éste, con el consiguiente aumento de la vida media de eliminación y concentración plasmática de dicho Meropenem. Dado que la potencia y duración de acción de Meropenem administrado sin Probenecid son adecuadas, no se recomienda la administración concomitante de ambos fármacos. El efecto potencial de Meropenem sobre la unión a proteínas o metabolismo de otros fármacos no ha sido estudiado; no obstante, la unión a proteínas es tan baja que no serían de esperar interacciones con otros compuestos en base a este mecanismo.

Meropenem ha sido administrado concomitantemente con otros medicamentos sin interacción adversa aparente; sin embargo, no se llevaron a cabo estudios específicos de interacción con fármacos, con la excepción de Probenecid.

Anticoagulantes orales: La administración simultánea de antibióticos con Warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes.

SOBREDOSIFICACION:

Las propiedades farmacológicas y el modo de administración hacen que la sobredosificación intencionada sea improbable. Durante la terapia, podría producirse una sobredosificación accidental, especialmente en pacientes con alteración renal. El tratamiento de dicha sobredosificación deberá ser sintomático. En individuos normales, se producirá una rápida eliminación renal y en sujetos con alteración renal, la hemodiálisis eliminará Meropenem y su metabolito.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Meropenem durante el embarazo. Se desconoce si el Meropenem se excreta en la leche humana. Se debe decidir si se interrumpe la lactancia o se abstiene el tratamiento con Meropenem, teniendo en cuenta el beneficio de la terapia para la mujer.

Se restringe su uso en niños menores de 3 meses de edad

CONSERVACION:

Conservar por debajo de 30 ºC. No congelar.

Se recomienda utilizar soluciones recientemente preparadas de Meropenem para la inyección e infusión IV. El producto reconstituido debe usarse de inmediato y debe almacenarse durante no más de 24 horas bajo condiciones de refrigeración, solo si fuese necesario.

Las soluciones de Meropenem no deben congelarse. Debe utilizarse la técnica aséptica estándar durante la preparación. Agitar la solución antes de utilizar. Todos los frascos viales son de uso único.

PRESENTACIONES:

METAMPEN® 500

Caja conteniendo 1 frasco vial x 20 mL.

METAMPEN® 1000

Caja conteniendo 1 frasco vial x 30 mL.

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Elaborado por Laboratorio IBC

Instituto Biológico Contemporáneo.

Gral. Martin Rodríguez 4085/93 esq. Aconquija

Ituzaingó Provincia de Buenos Aires-Argentina

Para QUIMFA S.A.

Primer Presidente Nº 1736

Asunción - Paraguay

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS