

No se ha estudiado el efecto potencial de meropenem sobre la unión a proteínas de otros medicamentos o el metabolismo. Sin embargo, la unión a proteínas es tan baja que no serían de esperar interacciones con otros compuestos en base a este mecanismo.

Se han notificado descensos en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se ha co-administrado con agentes carbanepemes, dando lugar en unos dos días a una disminución de un 60-100% en los niveles de dicho ácido. Debido al rápido inicio y al amplio descenso, la co-administración de ácido valproico/ valproato de sodio/valpromida con agentes carbanepemes no se considera manejable, y por tanto debe evitarse (Ver Precauciones y Advertencias).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchas notificaciones de aumentos de los efectos anticoagulantes de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluyendo warfarina, en pacientes que han recibido concomitantemente agentes antibacterianos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, edad y estado general del paciente, de manera que es difícil de evaluar la contribución del antibiótico al incremento en el INR ("International Normalized Ratio"). Se recomienda que el INR debe monitorizarse frecuentemente, durante y justo al terminar la co-administración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

SOBREDOSIFICACION:

Puede ser posible una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta, tal como se describe en Posología y Modo de Uso. La experiencia postcomercialización limitada indica que, si se producen reacciones adversas tras una sobredosificación, éstas son consecuentes con el perfil de reacción adversa, son generalmente leves en cuanto a gravedad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

En individuos con función renal normal, se producirá una rápida eliminación renal.

La hemodíálisis 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:

Embarazo:

No existen datos suficientes, o son limitados, sobre la utilización de meropenem en mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se ha notificado que pequeñas cantidades de meropenem se excretan por la leche humana. Meropenem no se debe utilizar durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, durante la conducción o uso de máquinas, se debe tener en cuenta que ha notificado dolor de cabeza, parestesia y convulsiones para meropenem

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES:

MEROPENEM 1000 mg RAGUSA

Caja conteniendo 1 frasco ampolla x 30 mL

Caja conteniendo 100 frasco ampolla x 30 mL

MEROPENEM 500 mg RAGUSA

Caja conteniendo 1 frasco ampolla x 20 mL

Caja conteniendo 100 frasco ampolla x 20 mL

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

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

D.T.: Juana Rosa Laviosa - Reg. N° 1137

Venta autorizada por DINAIVA

Reg. San. N° 026567-01-MS - Meropenem 500 mg

Reg. San. N° 026566-01-MS - Meropenem 1000 mg



Elaborado para CIENTÍFICA RAGUSA S.A.
Salvador del Mundo N° 839. Tel.: 3385611
Por LABORATORIOS IMEG
de GUAYAKI S.A.
Futsal 88 N° 2416.
Asunción, Paraguay.

MEROPENEM 500 mg RAGUSA

MEROPENEM 1000 mg RAGUSA

Venta Bajo Receta Simple Archivada
Industria Paraguaya

FORMULA:

MEROPENEM 500 mg RAGUSA

Cada frasco ampolla contiene:

Meropenem.....500 mg

(Equiv. a 674mg como Meropenem Trihidrato + Carbonato de Sodio estéril)

MEROPENEM 1000 mg RAGUSA

Cada frasco ampolla contiene:

Meropenem.....1000 mg

(Equiv. a 1.348mg como Meropenem Trihidrato + Carbonato de Sodio estéril)

ACCION TERAPEUTICA:

Antibacteriano de uso sistémico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, carbanepemes, código ATC: J01DH02.

Mecanismo de acción

Meropenem ejerce su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, ligándose a las proteínas de unión a penicilina (PBPs). Relación Farmacocinética/Farmacodinámica (FC/FD). De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha mostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la CIM (T>CIM) se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró actividad cuando las concentraciones en plasma excedieron la CIM de los organismos infectantes durante aproximadamente el 40% del intervalo de dosis. Este objetivo no se ha establecido clínicamente.

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana a meropenem puede aparecer como resultado de: (1) el descenso de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) la reducción de la afinidad de las PBPs diana, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de eflujo, y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbanepemes.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: En individuos sanos la semivida media plasmática es aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es 287 ml/min a 250 mg, cayendo a 205 ml/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg en perfusión durante 30 minutos, dan unos valores de Cmax media de aproximadamente 23, 49 y 115 µg/mL respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 µg.h/mL. Los valores de Cmax después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 µg/mL tras dosis de 500 y 1000 mg respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a pacientes con función renal normal, no hay acumulación de meropenem.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas promedio de meropenem fue aproximadamente del 2% e independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos) la farmacocinética es bi-exponencial, pero es mucho menos evidente tras 30 minutos de perfusión. Se ha mostrado que meropenem penetra de forma adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales: incluyendo pulmón, secreciones bronquiales, bilis, fluido cerebrospinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Biotransformación: Meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo betalactámico, generando un metabolito microbiológicamente inactivo. *In vitro*, meropenem muestra una sensibilidad reducida a la hidrólisis por la dehidropeptidasa-I humana (DHP-I) en comparación con imipenem, y no se requiere la co-administración de un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación: Meropenem se excreta inalterado principalmente a través de los riñones; aproximadamente el 70% (50-75%) de la dosis se excreta inalterada en 12 horas. Se recupera un 28% adicional como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal determinado y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal: Una insuficiencia renal da lugar a un AUC en plasma mayor y una semivida más prolongada para meropenem. Existieron aumentos del AUC de 2,4 veces en pacientes con una insuficiencia moderada (CrCL 33-74 mL/min), de 5 veces en una insuficiencia grave (CrCL 4-23 mL/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL < 2 mL/min), en comparación con individuos sanos (CrCL > 80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal, el AUC del metabolito con el anillo abierto microbiológicamente inactivo aumentó también considerablemente. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Meropenem se elimina por hemodíálisis, siendo el aclaramiento aproximadamente 4 veces mayor durante la hemodíálisis que en pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática: Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica no muestra efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de meropenem tras dosis repetidas.

Pacientes adultos: Estudios de farmacocinética realizados en pacientes, no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas frente a individuos sanos con función renal equivalente.

Población pediátrica: En niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de Cmax aproximados a aquellos en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg respectivamente.

Polvos para solución inyectable
Vía adm.: Vía Intravenosa
Vía Perfusión Intravenosa

La comparación mostró una farmacocinética consecuente entre las dosis y las semividas similar a aquellas observadas en los adultos, en todos salvo en los individuos más jóvenes (< 6 meses 11/2 1,6 horas). Los valores medios de eliminación de meropenem fueron 5,8 ml/min/kg (6-12 años), 6,2 ml/min/kg (2-5 años), 5,3 ml/min/kg (6-23 meses) y 4,3 ml/min/kg (2-5 meses). Aproximadamente el 60% de la dosis se excreta en orina durante 12 horas como meropenem, con un 12% adicional como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de niños con meningitis son aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos simultáneos, aunque hay una variabilidad interindividual significativa.

La farmacocinética de meropenem en neonatos que necesitan tratamiento anti-infeccioso mostró una eliminación mayor en neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una semivida promedio global de 2,9 horas. La simulación de Montecarlo basada en un modelo de población de FC mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un 60%>CIM para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término.

Geriatría: Estudios de farmacocinética en individuos sanos de edad avanzada (65-80 años) han mostrado una reducción en el aclaramiento plasmático, que se corresponde con una reducción del aclaramiento de creatinina asociado a la edad, y una reducción menor en la eliminación no renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Meropenem está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños a partir de 3 meses de edad. Neumonía grave, incluyendo neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación. Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística. Infecciones complicadas del tracto urinario. Infecciones complicadas intra-abdominales. Infecciones intra- y post-parto. Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos. Meningitis bacteriana aguda.

Puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha debía a infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteremia que se produce en asociación con, o que se sospecha que se asocia con, cualquiera de las infecciones anteriormente mencionadas.

Deben tenerse en cuenta las guías oficiales para el uso apropiado de agentes antibacterianos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo. Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbanepem. Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas).

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

La dosis administrada de meropenem y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluyendo su gravedad y la respuesta clínica.

Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como las infecciones debidas a especies de bacterias menos sensibles (por ejemplo, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), o infecciones muy graves, puede ser particularmente apropiada una dosis de hasta 2 g tres veces al día en adultos y adolescentes, y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día en niños.

Se necesitan consideraciones adicionales en cuanto a la dosis cuando se traten pacientes con insuficiencia renal (para más información ver a continuación).

Adultos y adolescentes Infección Dosis a ser administrada cada 8 horas Neumonía grave, incluyendo neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación 500 mg o 1 g Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística 2 g Infecciones complicadas del tracto urinario 500 mg o 1 g Infecciones complicadas intra-abdominales 500 mg o 1 g Infecciones intra- y post-parto 500 mg o 1 g Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos 500 mg o 1 g Meningitis bacteriana aguda 2 g Tratamiento de pacientes con neutropenia febril 1 g Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos.

Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa en bolus durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa en bolus.

Insuficiencia renal

En adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 mL/min, la dosis debe ser ajustada, tal y como se indica a continuación. Los datos para avalar la aplicación de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g son limitados.**Aclaramiento de creatinina (mL/min) Dosis (basada en un rango de "unidad" de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver tabla anterior) Frecuencia** 26-50 1 unidad de dosis cada 12 horas 10-25 mitad de una unidad de dosis cada 12 horas < 10 mitad de una unidad de dosis cada 24 horas Meropenem se elimina por hemodíálisis y hemofiltración. Se debe administrar la dosis necesaria tras la finalización del ciclo de hemodíálisis. No hay recomendaciones establecidas de dosis para pacientes que reciben diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Precauciones y Advertencias). **Dosis en pacientes geriátricos.** No se requiere ajuste de dosis en individuos de edad avanzada con función renal normal o con valores de aclaramiento de creatinina superiores a 50 mL/min.

Población pediátrica

Niños menores de 3 meses: No se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los limitados datos de farmacocinética sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado (Ver Mecanismo de Acción).

Niños desde 3 meses hasta 11 años y con un peso de hasta 50 kg.

En la siguiente tabla se indican los regímenes de dosis recomendados:**Infección Dosis a ser administrada cada 8 horas** Neumonía grave, incluyendo neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación 10 ó 20 mg/kg Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística 40 mg/kg Infecciones complicadas del tracto urinario 10 ó 20 mg/kg Infecciones complicadas intra-abdominales 10 ó 20 mg/kg Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos 10 ó 20 mg/kg Meningitis bacteriana aguda 40 mg/kg Tratamiento de pacientes con neutropenia febril 20 mg/kg. **Niños con un peso superior a 50 kg.**

Se debe administrar dosis de adultos. No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

Forma de administración

Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante un bolus intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolus. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En la selección de meropenem para tratar a un paciente, se debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano carbanepem 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 carbanepem.

Resistencia de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp

La resistencia de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. a los penemes varía a lo largo de la Unión Europea. Se recomienda a los prescriptores tener en cuenta la prevalencia local de la resistencia de estas bacterias a los penemes.

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los antibióticos betalactámicos, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (Ver Contraindicaciones; Ver Reacciones Adversas; Efectos Colaterales).

Los pacientes con historial de hipersensibilidad a los carbanepemes, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con meropenem, se debe realizar un cuidadoso estudio sobre reacciones previas de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Si tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el medicamento y tomar las medidas adecuadas.

Colitis asociada a antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido meropenem, se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, pudiendo oscilar en gravedad desde leve hasta amenazante para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de meropenem (Ver Reacciones Adversas; Efectos Colaterales). Se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento con meropenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis.

Convulsiones

Durante el tratamiento con carbanepemes, incluido meropenem, se han notificado con poca frecuencia convulsiones (Ver Reacciones Adversas; Efectos Colaterales).

Monitorización de la función hepática

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis), durante el tratamiento con meropenem debe monitorizarse la función hepática estrechamente (Ver Reacciones Adversas; Efectos Colaterales).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, se debe monitorizar la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No es necesario el ajuste de dosis.

Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo

Durante el tratamiento con meropenem puede desarrollarse test de Coombs positivo, directo o indirecto. Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico/valproato de sodio/valpromida (Ver Interacción con Medicamentos y Alimentos).

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

En la tabla posterior se recogen todas las reacciones adversas por órgano y sistema y frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (< 1/10.000)); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Clasificación por órgano y sistema Frecuencia** **Acontecimiento** Infecciones e infestaciones Poco frecuentes candidiasis oral y vaginal Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes trombocitemia. Poco frecuentes eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes angioedema, anafilaxis Trastornos del sistema nervioso Frecuentes

Poco frecuentes parestesia. Poco frecuentes parestesia Trastornos gastrointestinales Frecuentes diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal. Poco frecuentes colitis asociada a antibiótico Trastornos hepatobiliares Frecuentes aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de deshidrogenasa láctica sanguínea. Poco frecuentes aumento de bilirrubina sanguínea Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes rash, prurito. Poco frecuentes urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme. No conocida Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (Síndrome de DRESS) Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración Frecuentes inflamación, dolor. Poco frecuentes tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección.

Población pediátrica

Meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses. No hay evidencia de un mayor riesgo de una reacción adversa al medicamento en niños, en base a los limitados datos disponibles. Todas las notificaciones recibidas fueron consistentes con los efectos observados en la población adulta.

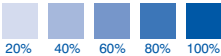
Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

No se han realizado estudios específicos de interacción con medicamentos, con la excepción de probenecid.

Probenecid compite con meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe su excreción renal, con el consiguiente aumento de la vida media de eliminación y concentración plasmática del mismo. Si se coadministra probenecid con meropenem, se requiere precaución.



Azul
Pant. 2945 C