

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MEROPENEM 1000 mg
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV e infusión IV
Fortaleza:	1000 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	VENUS REMEDIES LIMITED, Baddi. India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-070-J01
Fecha de Inscripción:	2 de noviembre de 2022.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Meropenem anhidro (eq. a 1140,0 mg meropenem trihidratado estéril)	1000,0 mg
Carbonato de sodio estéril (eq. a 90,2 mg de sodio)	208,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Meropenem está indicado para el tratamiento de las infecciones siguientes en adultos y en niños con 3 meses de edad y mayores:

Neumonía severa, incluyendo hospitalaria y neumonía asociada con ventilación.

Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística. Infecciones complicadas del tracto urinario.

Infecciones complicadas intraabdominales.

Infecciones intra- y post- parto. Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

Meningitis bacteriana aguda.

Meropenem puede usarse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre sospechosos de una infección bacteriana.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

Hipersensibilidad severa (ej. reacción anafiláctica, reacción severa de la piel) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (ej. penicilinas o cefalosporinas).

Precauciones:

Al seleccionar el meropenem para tratar un paciente individual debe tenerse en cuenta la idoneidad de usar un agente antibacteriano carbapenem basado en factores tales como la severidad de la infección, la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar para bacterias resistentes al carbapenem.

Resistencia de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* La resistencia a los penems de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*, varía a través de la Unión Europea. Los que prescriben los medicamentos deben tomar en consideración la prevalencia de resistencia de estas bacterias a los penems.

Reacciones de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y a veces fatales con todos los antibióticos betalactámicos. Los pacientes que tengan historia de hipersensibilidad a carbapenems, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos pueden ser sensibles también al meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, se debe averiguar cuidadosamente sobre reacciones de hipersensibilidad previas a antibióticos betalactámicos.

Si ocurre una reacción alérgica severa el producto medicinal debe discontinuarse y tomar las medidas apropiadas. Se han reportado reacciones adversas cutáneas (SCAR), tales como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) pustulosis exantematoso agudo generalizado (AGEP) en pacientes que han recibido meropenem. Si aparecen signos y síntomas que sugirieran estas reacciones, el meropenem debe discontinuarse inmediatamente y debe considerarse un tratamiento alternativo.

Colitis asociada con antibióticos.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo al meropenem, se han reportado colitis asociada con antibióticos y colitis pseudomembranosa, que pueden variar en severidad desde leve hasta con amenaza para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o subsecuente a la administración del meropenem. Debe considerarse discontinuar la terapia con meropenem y considerarse la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben darse productos medicinales que inhiban la peristalsis.

Convulsiones

Rara vez se han reportado convulsiones durante el tratamiento con carbapenems, incluyendo meropenem.

Monitoreo de la función hepática.

La función hepática debe monitorearse estrechamente durante el tratamiento con meropenem debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: los pacientes con trastornos hepáticos pre-existentes deben tener monitoreada la función hepática durante el tratamiento con meropenem. No es necesario el ajuste de la dosis.

Ensayo directo antiglobulina (ensayo de Coombs) seroconversión.

Durante el tratamiento con meropenem puede desarrollarse un ensayo de Coombs positivo directo o indirecto.

Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida.

El uso concomitante de meropenem y ácido valproico/valproato de sodio/valpromida no se recomienda.

Meropenem contiene sodio.

Meropenem 1 g: Este producto medicinal contiene 90 mg sodio por bulbo de 1 g, equivalente a 4.5% del consumo máximo diario recomendado por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Datos Preclínicos de seguridad: Estudios en animales indican que meropenem es bien tolerado por el riñón. La evidencia histológica de daño tubular renal se observó en ratones y perros solamente a dosis de 2000 mg/kg y por encima, después de una administración única y más y en monos a 500 mg/kg en un estudio de 7 días.

Meropenem generalmente es bien tolerado por el sistema nervioso central. Los efectos se observaron en estudios de toxicidad aguda en roedores a dosis que excedieron 1000 mg/kg.

La LD50 IV del meropenem en roedores es mayor de 2000 mg/kg.

En estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración solamente se observaron efectos menores incluyendo una disminución de los parámetros de las células rojas en perros.

No hubo evidencia de potencial mutagénico en una batería de ensayos convencionales y ninguna evidencia de toxicidad reproductiva incluyendo potencial teratogénico en estudios realizados en ratas hasta 750 mg/kg y en monos hasta 360 mg/kg.

No hubo evidencia de sensibilidad al meropenem en animales juveniles comparados con animales adultos. La formulación intravenosa fue bien tolerada en los estudios con animales. El único metabolito del meropenem tuvo un perfil de toxicidad similar en los estudios con animales.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad: En una revisión de 4,872 pacientes con 5,026 exposiciones de tratamiento al meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el meropenem más frecuentemente reportadas fueron diarrea (2.3%), rash (1.4%), náusea/vómito (1.4%) e inflamación en el sitio de inyección (1.1%). Los eventos adversos de laboratorio más comúnmente reportados fueron trombocitosis (1.6%) e incremento de las enzimas hepáticas (1.5-4.3%).

Riesgo de reacciones adversas tabuladas: En la tabla a continuación todas las reacciones adversas se listan por clases de sistema de órganos y frecuencia: muy comunes (> 1/10); comunes (> 1/100 a <1/10); no comunes (> 1/1,000 a <1/100); raras (> 1/10,000 a <1/1,000); muy raras (< 1/10,000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de disminución de la severidad.

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones.	No común	candidiasis oral y vaginal.
Trastornos de la sangre y sistema linfático.	Común	trombocitemia.
	No común	agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia.
Trastornos del sistema inmune.	No común	anafilaxis, angioedema.
Trastornos psiquiátricos.	Rara	delirium.
Trastornos del sistema nervioso.	Común	dolor de cabeza.
	No común	paraestesia.
	Rara	convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Común	Diarrea, dolor abdominal, vómito, náusea.
	No común	colitis asociada con antibióticos
Trastornos hepatobiliares.	Común	incremento en las transaminasas, incremento en la fosfatasa alcalina sanguínea, incremento en la lactato deshidrogenasa sanguínea.
	No común	incremento en la bilirrubina sanguínea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Común	rash, prurito.
	No común	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme.
	No conocida	reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantematoso agudo generalizado
Trastornos renales y urinarios.	No común	incremento en la creatinina sanguínea, incremento en la urea sanguínea.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración,	Común	inflamación, dolor
	No común	tromboflebitis, dolor en el sitio de inyección.

Población pediátrica: Meropenem está aprobado para niños por encima de 3 meses de edad. No hay evidencia de un riesgo incrementado de cualquier reacción adversa al fármaco en niños basado en los datos limitados disponibles. Todos los reportes recibidos fueron consistentes con los eventos observados en la población adulta.

Reportes de reacciones adversas sospechadas: El reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto medicinal es importante. Esto permite continuar monitoreando el balance beneficio/riesgo del producto medicinal.

Posología y modo de administración:

Las tablas abajo brindan recomendaciones generales para la dosificación.

La dosis de meropenem administrada y la duración del tratamiento debe considerar el tipo de infección a tratar, incluyendo su severidad y la respuesta clínica.

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 puede ser particularmente apropiada cuando se trata algunos tipos de infecciones, tales como infecciones debidas a especies de bacterias menos susceptibles (ej. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), o infecciones muy severas.

Son necesarias consideraciones adicionales de dosificación cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal (ver debajo).

Adultos y adolescentes

Infección	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía severa incluyendo hospitalaria y neumonía asociada a ventilación.	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares asociada a fibrosis quística.	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario.	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intraabdominales.	500 mg o 1 g
Infecciones intra- y post-parto.	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos.	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda.	2 g
Manejo de pacientes neutropénicos febriles.	1 g

Meropenem generalmente se administra por infusión intravenosa por un período aproximado de 15 a 30 minutos.

Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g como una inyección intravenosa en bolo por aproximadamente 5 minutos. Hay datos limitados de seguridad disponibles para sustentar la administración de una dosis de 2 g en adultos como inyección intravenosa en bolo.

Insuficiencia renal: La dosis para adultos y adolescentes debe ajustarse cuando el aclaramiento de la creatinina sea menor de 51 mL/min, según se muestra debajo. Hay datos limitados para sustentar la administración de ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g.

Aclaramiento de la Creatinina (mL /min)	Dosis (basada en el rango de "unidad" de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver tabla anterior)	Frecuencia
26-50	Una unidad de dosis	Cada 12 horas
10-25	Media a una unidad de dosis	Cada 12 horas
<10	La mitad de una unidad de dosis	Cada 24 horas

Meropenem se elimina por hemodiálisis y hemofiltración. La dosis requerida debe administrarse después de completar el ciclo de hemodiálisis. 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. Dosis en pacientes ancianos: No se requiere ajuste de dosis para los ancianos con función renal normal o valores de aclaramiento de la creatinina por encima de 50 mL/min.

Población pediátrica: *Niños por debajo de 3 meses de edad.*

La seguridad y la eficacia del meropenem en niños por debajo de 3 meses de edad no se ha establecido y el régimen de dosis óptima no se ha identificado. No obstante, datos de farmacocinética limitados sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado.

Niños a partir de 3 meses hasta 11 años de edad y hasta 50 kg de peso corporal.

Los regímenes de dosis recomendadas se muestran en la tabla a continuación:

Infección	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía severa incluyendo hospitalaria y neumonía asociada a ventilación.	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares asociada a fibrosis quística.	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario.	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas intraabdominales.	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y de tejidos blandos.	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda.	40 mg/kg
Manejo de pacientes neutropénicos febriles.	20 mg/kg

Niños por encima de 50 kg de peso corporal: Debe administrarse la dosis para adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

Modo de administración: Meropenem generalmente se administra por infusión intravenosa por un período de aproximadamente 15 a 30 minutos. Alternativamente, dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg pueden administrarse como un bolo intravenoso por aproximadamente 5 minutos. Hay datos limitados de seguridad disponibles para sustentar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños como una inyección intravenosa en bolo.

Ver las instrucciones para la reconstitución del producto medicinal antes de la administración en reconstitución y estabilidad.

RECONSTITUCIÓN Y ESTABILIDAD: Administración intravenosa de inyección en bolo.

La solución de la inyección para bolo se prepara disolviendo el producto en agua para inyección hasta una concentración final de 50 mg/mL. La estabilidad química y física en uso para una

solución de inyección preparada para bolo se ha demostrado hasta 3 horas a 25°C. o hasta 12 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

Administración de la infusión intravenosa: La solución para infusión se prepara disolviendo el producto ya sea en cloruro de sodio 0.9% solución para infusión o en dextrosa 5% solución para infusión hasta una concentración final de 1 a 20 mg/mL. La estabilidad química y física en uso para una solución para infusión preparada usando solución de cloruro de sodio 0.9% ha sido demostrada hasta 3 horas a 25°C o 24 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

Desde el punto de vista microbiológico, a no ser que el método de apertura/reconstitución/dilución imposibilite el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida del producto en solución de dextrosa 5% debe usarse inmediatamente. Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción específicos con el producto medicinal a no ser con probenecid.

Probenecid compite con el meropenem por la secreción tubular activa y de esta forma inhibe la excreción renal del meropenem, con el efecto de incrementar la vida media de eliminación y la concentración en el plasma del meropenem. Debe tenerse precaución si se requiere coadministrar probenecid con meropenem.

El efecto potencial del meropenem en la unión a proteínas de otros productos medicinales o metabolismo no se ha estudiado. Sin embargo, la unión a proteínas es tan baja que no deben esperarse interacciones con otros compuestos en base a este mecanismo.

Se han reportado disminuciones en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando éste se coadministra con agentes carbapenem, resultando en un 60-100 % de disminución de los niveles del ácido valproico en unos dos días. Debido a esta disminución tan rápida y al grado de la disminución, la coadministración de ácido valproico/valproato de sodio/valpromida con agentes carbapenem no se considera manejable y por lo tanto debe evitarse (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales: La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchos reportes de incrementos en los efectos anticoagulantes de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluyendo warfarina, en pacientes que recibían conjuntamente agentes antibacterianos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, edad y estado general del paciente, de forma que la contribución del antibiótico al incremento en el INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. Se recomienda que el INR se monitoree frecuentemente durante y a corto plazo después de la coadministración de antibióticos con un agente anticoagulante oral.

Población pediátrica: Los estudios de interacción solamente se han realizado en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

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

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo.

No hubo evidencia de potencial mutagénico en una batería de ensayos convencionales y ninguna evidencia de toxicidad reproductiva incluyendo potencial teratogénico en estudios realizados en ratas hasta 750 mg/kg y en monos hasta 360 mg/kg.

Lactancia

Se ha notificado 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 sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Una sobredosis relativa pudiera ser posible en pacientes con insuficiencia renal, si la dosis no se ajusta según se describe en Dosis y Administración. La experiencia limitada post-comercialización indica que, si las reacciones adversas ocurren después de una sobredosis, estas son consistentes con el perfil de reacciones adversas descrito en Reacciones Adversas, generalmente son leves en severidad y resolverse descontinuo el medicamento o reduciendo la dosis.

Deben considerarse tratamientos sintomáticos. En individuos con función renal normal ocurrirá una eliminación renal rápida. La hemodiálisis eliminará al meropenem y su metabolito.

Propiedades Farmacodinámicas:

Código ATC: J01DH02.

Grupo Farmacoterapéutico: Antiinfecciosos para uso sistémico; Antibacterianos para uso sistémico; Otros antibacterianos betalactámicos; Derivados del carbapenem.

Mecanismo de acción: Meropenem ejerce su actividad antibacteriana por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas a través de unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs).

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica (PK/PD): Similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, el tiempo en que las concentraciones de meropenem exceden la MIC ($T > MIC$) ha mostrado una mejor correlación con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem ha demostrado actividad cuando las concentraciones en el plasma exceden la MIC del organismo infeccioso por aproximadamente 40 % del intervalo de dosificación. Este objetivo no se ha establecido clínicamente.

Mecanismo de resistencia: La resistencia bacteriana al meropenem puede ser resultado de: (1) disminución de la permeabilidad de la membrana externa de bacterias Gram-negativas (debido a una disminución en la producción de porinas) (2) afinidad reducida del objetivo PBPs (3) incremento en la expresión de los componentes de la bomba de flujo, y (4) producción de beta-lactamasas que pueden hidrolizar los carbapenems.

En la Unión Europea se han reportado clusters de infecciones localizadas debidas a bacterias resistentes a carbapenems. No hay objetivo en base a resistencia cruzada entre meropenem y agentes de las clases quinolona, aminoglicósido, macrólido y tetraciclina. No obstante, las bacterias pueden exhibir resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y/o una bomba(s) de flujo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En sujetos saludables la vida-media promedio en el plasma es aproximadamente de 1 hora; el volumen de distribución promedio es aproximadamente 0.25 L/kg (11-27 L) y la media de aclaramiento es 287 mL/min a 250 mg cayendo a 205 mL/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg infundidas por 30 minutos dan valores medios de C_{max} de aproximadamente 23, 49 y 115 ng/mL, respectivamente, los valores ABC correspondientes fueron 39.3, 62.3 y 153 ng.h/mL. Después de la infusión por 5 minutos los valores de C_{max} son 52 y 112 ng/mL después de dosis de 500 y 1000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a sujetos con función renal normal, no ocurre acumulación del meropenem.

En un estudio de 12 pacientes a los que se administró meropenem 1000 mg cada 8 horas después de la cirugía para infecciones intraabdominales, mostró una C_{max} y una vida-media comparables con sujetos normales pero un volumen de distribución mayor de 27 L.

Distribución: La unión promedio del meropenem a las proteínas del plasma fue aproximadamente 2 % y fue independiente de la concentración. Después de una administración rápida (5 minutos o menos) las farmacocinéticas son bioexponenciales pero esto es mucho menos evidente después de una infusión de 30 minutos. Meropenem ha demostrado que penetra bien dentro de varios fluidos y tejidos corporales incluyendo: pulmón, secreciones bronquiales bilis, fluido cerebroespinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Biotransformación: Meropenem es metabolizado por hidrólisis del anillo beta-lactámico generando un metabolito microbiológicamente inactivo. In vitro meropenem muestra una susceptibilidad reducida a la hidrólisis por la dehidropeptidasa-I (DHP-I) humana comparada con el imipenem y no hay requerimiento de coadministrar un inhibidor DHP-I.

Eliminación: Meropenem es primariamente excretado sin cambio por los riñones; aproximadamente 70 % (50 -75 %) de la dosis es excretada sin cambio dentro de las 12 horas. Un 28% posterior es recobrado como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa solamente el 2% de la dosis aproximadamente. El aclaramiento renal medido y el efecto del probenecid muestran que meropenem experimenta tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal resulta en una elevada ABC en el plasma y una vida media más prolongada para el meropenem. Hubo incrementos del ABC de 2.4 veces en pacientes con insuficiencia moderada (CrCL 33-74 mL/min), 5 veces en insuficiencia severa (CrCL 4-23 mL/min) y 10 veces en pacientes con hemodiálisis (CrCL <2 mL/min) cuando se compara con sujetos saludables (CrCL >80 mL/min). El ABC del metabolito microbiológicamente inactivo de anillo abierto fue también considerablemente incrementado en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. Meropenem es eliminado por hemodiálisis con aclaramiento durante la hemodiálisis de aproximadamente 4 veces más alta que en pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática: Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica no muestra ningún efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del meropenem después de dosis repetidas. Pacientes adultos.

Estudios farmacocinéticos realizados en pacientes no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas contra sujetos saludables con función renal equivalente. Un modelo de población desarrollado a partir de datos en 79 pacientes con infección intra-abdominal o neumonía, mostraron una dependencia del volumen central en peso y el aclaramiento sobre aclaramiento de la creatinina y la edad.

Población pediátrica: La farmacocinética en infantes y niños con infección a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostraron valores de C_{max} aproximados a las de adultos después de dosis de 500, 1000 y 2000 mg, respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consistente entre las dosis y las vidas medias similares a las observadas en adultos en todos y los sujetos más jóvenes (<6 meses t_{1/2} 1.6 horas). Los valores de aclaramiento promedio 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 es excretada en la orina a las 12 horas como meropenem con un 12 % posterior como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el CSF de niños con meningitis son aproximadamente 20 % de los niveles concurrentes en el plasma, aunque hay una variabilidad significativa entre individuos.

La farmacocinética del meropenem en neonatos que requieren un tratamiento anti-infeccioso mostró un aclaramiento mayor en neonatos con una edad cronológica o gestacional más alta, con un promedio general de vida media de 2.9 horas. La simulación Monte Carlo basada en un modelo de población PK mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó 60 %T>MIC para *P. aeruginosa* en 95 % de los pre-término y 91 % de los neonatos a término.

Ancianos: Estudios farmacocinéticos en sujetos ancianos saludables (65-80 años) han mostrado una reducción en el aclaramiento en el plasma. Lo cual está correlacionado con la edad – reducción en el aclaramiento de la creatinina asociada y una pequeña reducción de aclaramiento no renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, excepto en los casos de insuficiencia renal moderada o severa.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Administración intravenosa de inyección en bolo.

La solución de la inyección para bolo se prepara disolviendo el producto en agua para inyección hasta una concentración final de 50 mg/mL. La estabilidad química y física en uso para una solución de inyección preparada para bolo se ha demostrado hasta 3 horas a 25°C. o hasta 12 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

Administración de la infusión intravenosa: La solución para infusión se prepara disolviendo el producto ya sea en cloruro de sodio 0.9% solución para infusión o en dextrosa 5% solución para infusión hasta una concentración final de 1 a 20 mg/mL. La estabilidad química y física en uso para una solución para infusión preparada usando solución de cloruro de sodio 0.9% ha sido demostrada hasta 3 horas a 25°C o 24 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

Desde el punto de vista microbiológico, a no ser que el método de apertura/reconstitución/dilución imposibilite el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida del producto en solución de dextrosa 5% debe usarse inmediatamente. Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2 de noviembre de 2022.