

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MEROPENEM 500 mg
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV ó infusión IV
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por un 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):	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT. LTD., Mumbai, India. Producto terminado. M-11-015-J01
Número de Registro Sanitario:	
Fecha de Inscripción:	28 de enero de 2011
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Meropenem anhidro (eq. a 570,5 mg de meropenem trihidratado)	500,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Meropenem para inyección se indica como agente único en la terapia para el tratamiento de las infecciones siguientes provocadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados.

Infecciones intra abdominales

Peritonitis y apendicitis complicada causadas por estreptococos del grupo viridans, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* y *Peptostreptococcus species*.

Meningitis Bacteriana (pacientes pediátricos $\geq$ 3 meses solamente)

Meningitis Bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (cepas productoras y no productoras de β -lactamasa) y *Neisseria meningitidis*.

Contraindicaciones:

Meropenem para inyección está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto o a otros fármacos de la misma clase o en pacientes que hayan demostrado reacciones anafilácticas a los β -lactámicos.

Precauciones:

Generales:

Durante el tratamiento con este fármaco se han reportado convulsiones y otras experiencias adversas del SNC. Estas experiencias han ocurrido más comúnmente en pacientes con trastornos del SNC (ej. lesiones cerebrales o historia de convulsiones) o con meningitis bacteriana y/o función renal comprometida.

Es importante un estrecho cumplimiento de los regímenes de dosis recomendados, especialmente en pacientes con factores de predisposición a la actividad convulsiva. Debe continuarse la terapia anticonvulsiva en pacientes con trastornos de ataques conocidos. Si ocurren temblores focales, mioclonus o ataques, los pacientes deben evaluarse neurológicamente, comenzar la terapia anticonvulsiva si ésta no está establecida y re-examinar la dosificación de MEROPENEM para determinar si debe disminuirse o discontinuarse el antibiótico.

En pacientes con disfunción renal se ha observado trombocitopenia pero no se ha reportado sangrado clínico. No hay información adecuada sobre el uso de MEROPENEM en pacientes bajo hemodiálisis.

Como con otros antibióticos de amplio espectro, el uso prolongado de meropenem puede dar como resultado el sobre-crecimiento de organismos no susceptibles. Es esencial la evaluación repetida del paciente. Si durante la terapia ocurre una super-infección se deben tomar las medidas apropiadas.

Ensayos de Laboratorio: Aunque MEROPENEM posee como característica una baja toxicidad dentro del grupo de los antibióticos beta-lactámicos, durante la terapia prolongada se recomienda una evaluación periódica de las funciones de sistemas de órganos, incluyendo renal, hepático y hematopoyético.

Pediatría: La seguridad y eficacia de MEROPENEM se ha establecido en pacientes pediátricos ≥ 3 meses de edad. El uso de MEROPENEM en pacientes pediátricos con meningitis bacteriana se sustenta por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en la población pediátrica. El uso de MEROPENEM en pacientes pediátricos con infecciones intra-abdominales se sustenta por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos, con datos adicionales sobre estudios de farmacocinética pediátrica y ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico: En un estudio de farmacocinética con MEROPENEM realizado en pacientes ancianos con insuficiencia renal se observó una reducción en el aclaramiento en plasma que correlaciona una reducción del aclaramiento de la creatinina con la edad. Se conoce que MEROPENEM se excreta substancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas por el fármaco puede ser mayor en pacientes con trastornos en la función renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser conveniente monitorear la función renal.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: Los estudios reproductivos se realizaron en ratas utilizando dosis de hasta 1000 mg/kg/día y en monos cynomolgus a dosis de hasta 360 mg/kg/día (en base a comparaciones de ABC, aproximadamente 1.8 veces y 3.7 veces, respectivamente, a la exposición humana a la dosis usual de 1 g cada 8 horas). Estos estudios no evidenciaron trastornos en la fertilidad o daño fetal debidos al meropenem, aunque hubo ligeros cambios en el peso corporal fetal a dosis de 250 mg/kg/día (en base a comparaciones del ABC 0.4 veces la exposición humana a la dosis usual de 1 g cada 8 horas) y por encima en ratas. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre pueden predecir la respuesta humana, este fármaco debe emplearse durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia: No se conoce si este fármaco se excreta por la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra Meropenem para inyección a las madres durante la lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales, en pacientes que reciben terapia con β -lactámicos. Es más común que estas reacciones ocurran en individuos con historial de sensibilidad a múltiples alérgenos. Ha habido reportes de individuos con historial de sensibilidad a la penicilina que han experimentado hipersensibilidad grave cuando se tratan con otro β -lactámico.

Antes de iniciar la terapia con MEROPENEM debe hacerse una cuidadosa averiguación relacionada con reacciones previas de hipersensibilidad a la penicilina, cefalosporinas, otros β -lactámicos y otros alérgenos. Si ocurriera una reacción alérgica al meropenem, discontinuar el fármaco inmediatamente. Las reacciones anafilácticas graves requieren de tratamiento de emergencia con epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación. Puede administrarse otra terapia según indicación. Durante el tratamiento con MEROPENEM se han reportado convulsiones y otras experiencias adversas del SNC. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, que puede variar en severidad desde leve hasta con peligro para la vida.

Efectos indeseables:

Reacciones adversas locales: Inflamación en el sitio de inyección. Flebitis/tromboflebitis. Dolor en el sitio de inyección. Edema en el sitio de inyección.

Reacciones Adversas Sistémicas: Diarrea, náusea/vómito, dolor de cabeza, rash, sepsis, estreñimiento, apnea, shock y prurito, hemorragia gastrointestinal, melena, epistaxis, hemoperitoneo.

Síntomas generales: dolor, dolor abdominal, dolor en el pecho, fiebre, dolor en la espalda, aumento abdominal, escalofríos, dolor pélvico.

Cardiovascular: fallo cardíaco, paro cardíaco, taquicardia, hipertensión, infarto del miocardio, embolia pulmonar, bradicardia, hipotensión y síncope.

Sistema digestivo: moniliasis oral, anorexia, ictericia colestática / ictericia, flatulencia. ileus, fallo hepático, dispepsia, obstrucción intestinal.

Hemo/Linfático: anemia, anemia hipocrómica e hipervolemia.

Metabólico/Nutricional: edema periférico, hipoxia.

Sistema nervioso: insomnio, agitación/delirio, confusión, mareos, ataques nerviosismo, parestesia, alucinaciones, somnolencia, ansiedad, depresión y astenia.

Respiratorio: trastornos respiratorios, disnea, efusión pleural, asma, aumento de la tos y edema pulmonar.

Piel y faneras: urticaria, sudoración, úlcera de la piel.

Sistema urogenital: disuria, fallo renal, moniliasis vaginal e incontinencia urinaria.

Posología y modo de administración:

Adultos:

Un gramo (1 g) por administración intravenosa cada 8 horas. MEROPENEM debe administrarse por infusión intravenosa, durante aproximadamente 15 a 30 minutos o como

una inyección por bolo intravenoso (5 a 20 mL) durante unos 3 a 5 minutos, aproximadamente.

Uso en Adultos con Trastornos Renales: La dosis debe reducirse en pacientes con aclaramiento de la creatinina menor de 51 mL/min.

Esquema de dosis Recomendada de Meropenem Inyección para Adultos con Trastornos de la Función Renal.

Aclaramiento de la Creatinina (mL/min)	Dosis (Dependiendo del tipo de Infección)	Intervalo de Dosis
26 – 50	Dosis recomendada (1000 mg)	Cada 12 horas
10 – 25	Mitad de la dosis recomendada	Cada 12 horas
< 10	Mitad de la dosis recomendada	Cada 24 horas
Cuando solamente se dispone de la creatinina sérica, debe utilizarse la fórmula siguiente (ecuación de Cockcroft y Gault)⁴ para estimar el aclaramiento de la creatinina. $\text{Masculinos: Aclaramiento de la Creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/mL)}}$ Femeninos: 0.85 x Valor anterior		

Uso en Adultos con Insuficiencia Hepática: No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con trastornos en la función hepática.

Uso en Pacientes Ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes ancianos con valores de aclaramiento de la creatinina por encima de 50 ml/min.

Uso en Pacientes Pediátricos:

Para los pacientes pediátricos a partir de 3 meses de edad y mayores, la dosis de MEROPENEM es de 10, 20 ó 40 mg/kg cada 8 horas (la dosis máxima es de 2 g cada 8 horas), dependiendo del tipo de infección (intra-abdominal o meningitis).

Esquema de Dosis de MEROPENEM PARA INYECCIÓN en Pacientes Pediátricos con Función Renal Normal		
Tipo de Infección	Dosis (mg/kg)	Intervalo de Dosis
Intra-abdominal	20	Cada 8 horas
Meningitis	40	Cada 8 horas

Para los pacientes pediátricos con un peso superior a 50 kg, la dosis de MEROPENEM debe ser de 1 g cada 8 horas para infecciones intra-abdominales y de 2 g cada 8 horas para meningitis. MEROPENEM debe administrarse como infusión intravenosa durante unos 15 a 30 minutos, aproximadamente, o como una inyección en bolo intravenoso (5 a 20 mL) durante unos 3-5 minutos, aproximadamente.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN:

Para Administración por Bolo Intravenoso: Reconstituir el bulbo (500 mg y 1 g) con agua estéril para inyección. Agitar para disolver y dejar reposar hasta que esté transparente.

Tamaño del Bulbo	Cantidad de Diluyente Añadido (mL)	Volumen Extraíble Aproximado	Concentración Promedio Aproximada (mg/mL)
500 mg	10	10	50
1 g	20	20	50

Para Infusión: Los bulbos para infusión (500 mg y 1 g) pueden reconstituirse directamente con un líquido

COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD:

No se ha establecido la compatibilidad de MEROPENEM con otros fármacos. MEROPENEM no debe mezclarse o añadirse físicamente a soluciones que contengan otros fármacos.

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el medicamento en una solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9%, o en una solución para perfusión de dextrosa al 5%, hasta una concentración final de 1 a 20 mg/ml. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida del medicamento en solución de dextrosa al 5% debe ser utilizada inmediatamente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La Probenecida compite con el meropenem para la secreción tubular activa y, de esta forma, inhibe la excreción renal del meropenem. Esto conduce a una prolongación de la vida media

de eliminación (38 %) aumentando la exposición sistémica (56 %). Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de probenecida y meropenem. Hay evidencia de que el meropenem puede reducir los niveles séricos del ácido valproico a un nivel subterapéutico (considerando como rango terapéutico 50 – 100 µg/ml de valproato total).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Los estudios reproductivos se realizaron en ratas utilizando dosis de hasta 1000 mg/kg/día y en monos cynomolgus a dosis de hasta 360 mg/kg/día (en base a comparaciones de ABC, aproximadamente 1.8 veces y 3.7 veces, respectivamente, a la exposición humana a la dosis usual de 1 g cada 8 horas). Estos estudios no evidenciaron trastornos en la fertilidad o daño fetal debidos al meropenem, aunque hubo ligeros cambios en el peso corporal fetal a dosis de 250 mg/kg/día (en base a comparaciones del ABC 0.4 veces la exposición humana a la dosis usual de 1 g cada 8 horas) y por encima en ratas. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre pueden predecir la respuesta humana, este fármaco debe emplearse durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia: No se conoce si este fármaco se excreta por la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra Meropenem para inyección a las madres durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En ratas y ratones, la administración intravenosa de dosis elevadas de Meropenem (2200-4000 mg/kg) se han asociado con ataxia, disnea, convulsiones y muertes. La sobredosificación intencional de MEROPENEM es poco probable, aunque pudiera ocurrir una sobredosis accidental si se dan dosis elevadas a pacientes con la función renal reducida. La dosis mayor de meropenem, administrada en ensayos clínicos, ha sido de 2 g intravenosos cada 8 horas. A esta dosis no se han observado efectos farmacológicos o incremento en el riesgo de seguridad.

No existe información específica disponible para el tratamiento de una sobredosificación con MEROPENEM. En un evento de sobredosis debe discontinuarse la administración de MEROPENEM y comenzar un tratamiento con medidas generales de soporte hasta que ocurra la eliminación renal. Meropenem y su metabolito son fácilmente dializables y se eliminan de forma efectiva por hemodiálisis; sin embargo, no hay información disponible sobre el uso de la hemodiálisis para tratar una sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J01DH02

Grupo farmacoterapéutico: J: Antifecciosos para uso sistémico; J01: Antibacterianos para uso sistémico; J01D: Otros antibacterianos betalactámicos; J01DH: Derivados del carbapenem.

Después de una infusión intravenosa de 30 minutos de una dosis única de MEROPENEM en voluntarios normales, el pico de la concentración promedio en plasma es de aproximadamente 23 µg/mL (rango de 14-16) para las dosis de 500 mg, y de 49 µg/mL (rango de 39-58) para la dosis de 1 g

Una inyección intravenosa de MEROPENEM en bolo de 5 minutos en voluntarios normales resulta en concentraciones pico en plasma de aproximadamente 45 µg/mL (rango de 18-65) para la dosis de 500 mg y de 112 µg/mL (rango de 83-140) para dosis de 1 g.

Después de una dosis intravenosa de 500 mg, los niveles plasmáticos de Meropenem generalmente disminuyen a 1 µg/ mL a las 6 horas después de la administración.

En sujetos con función renal normal, la vida media de eliminación de MEROPENEM es de aproximadamente 1 hora. Alrededor del 70 % de la dosis administrada por vía intravenosa se recupera en 12 horas en forma de meropenem intacto en la orina, después de ese tiempo se detecta muy poca excreción urinaria adicional.

Con una dosis de 500 mg se mantienen concentraciones urinarias de meropenem superiores a 10 µg/ mL por hasta 5 horas. No se observó acumulación de meropenem en el plasma ni en la orina en voluntarios con función renal normal con regímenes de 500 mg cada 8 horas o de 1 gramo cada 6 horas. Meropenem se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 2 %. El único metabolito de Meropenem no tiene actividad microbiológica. Meropenem penetra bien en la mayoría de los fluidos y tejidos corporales, incluyendo el fluido cefalorraquídeo, alcanzando concentraciones iguales o superiores a las que se requieren para inhibir la mayoría de las bacterias susceptibles. La farmacocinética de MEROPENEM en pacientes pediátricos de 2 años de edad o mayores es básicamente similar a la observada en adultos. La vida media de eliminación de Meropenem fue aproximadamente 1,5 en niños de 3 meses a 2 años de edad. La farmacocinética es lineal para dosis de 10 a 40 mg /kg. Los estudios farmacocinéticos realizados con MEROPENEM en pacientes con insuficiencia renal, han demostrado que la depuración plasmática del meropenem se relaciona con la depuración de creatinina. Es necesario ajustar las dosis en sujetos con insuficiencia renal.

En un estudio de farmacocinética con MEROPENEM realizado en pacientes ancianos con insuficiencia renal se observó una reducción en el aclaramiento en plasma que correlaciona una reducción del aclaramiento de la creatinina con la edad. Meropenem I.V. es hemodializable.

Microbiología:

La actividad bactericida del meropenem resulta en la inhibición de la síntesis de la pared celular. Meropenem penetra fácilmente la pared celular de la mayoría de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y posee una marcada afinidad por las proteínas que se unen a la penicilina (PUP). Su mayor afinidad es contra PUPs 2, 3 y 4 de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*; y PUPs 1, 2 y 4 de *Staphylococcus aureus*. La concentración bactericida (definida como una reducción en los conteos celulares de 3 log₁₀ entre las 10 y 24 horas) es típicamente 1-2 veces las concentraciones bacteriostáticas del meropenem, exceptuando a *Listeria monocytogenes*, contra la cual no se ha observado actividad letal. Meropenem posee una significativa estabilidad a la hidrólisis por las β-lactamasas en la mayoría de las categorías, ambas penicilasas y cefalosporinasas producidas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas con la excepción de las metalo-betalactamasas.

Meropenem no debe emplearse para el tratamiento de estafilococos resistentes a la meticilina. En ocasiones se ha observado resistencia cruzada con cepas resistentes a otros carbapenems. Ensayos *in vitro* han mostrado que meropenem actúa sinérgicamente con antibióticos aminoglicósidos contra algunos aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*. Meropenem ha demostrado actividad contra la mayoría de las cepas de microorganismos siguientes, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas.

Aerobios Gram-positivos:

Streptococcus pneumoniae (excluyendo cepas resistentes a la penicilina).

Streptococcus grupo Viridans.

NOTA: Las cepas resistentes a la penicilina tuvieron una CMI₉₀ de meropenem con valores de 1 ó 2 µg/mL, que están por encima del punto de ruptura de susceptibilidad para estas especies que es 0.12 µg/mL.

Aerobios Gram-negativos:

Escherichia coli, *H. influenzae* (productores y no productores de β -lactamasa), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Anaerobios:

Bacteroides fragilis, *Bacteroides thetaiomicron*, *Peptostreptococcus sp.*

Aerobios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus (productores y no productores de β -lactamasa).

Streptococcus epidermidis (productores y no productores de β -lactamasa).

Aerobios Gram-negativos:

Campylobacter jejuni, *Morganella morganii*, *Citrobacter diversus*, *Pasteurella multocida*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* (cepas Ampicilina resistentes), *Salmonella species* no productoras de β -lactamasa (cepas BLNAR), *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Shigella species*, *Klebsiella oxytoca*, *Yersinia enterocolitica*, *Acinetobacter sp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas hydrophila*.

Anaerobios:

Bacteroides distasonis, *Eubacterium lentum*, *Bacteroides ovatus*, *Fusobacterium sp.*, *Bacteroides uniformis*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides vulgatus*, *Prevotella melaninogenica*, *Clostridium difficile*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*.

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

Ver Farmacodinamia.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2024.