

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MERONEM® IV 500 mg (meropenem)
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA UK LIMITED, LUTON, REINO UNIDO.
Fabricante, país:	1-DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD. OITA, JAPÓN. 2-ACS DOBFAR S.P.A., MILAN, ITALIA. Formulación 1-ZAMBON SWITZERLAND LTD., CADEMPINO, SUIZA. Llenado 1-ASTRAZENECA UK LIMITED, CHESHIRE, REINO UNIDO. 2-CORDEN PHARMA S.P.A., MILAN, ITALIA. Envase
Número de Registro Sanitario:	1603
Fecha de Inscripción:	12 de septiembre de 2000
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Meropenem (eq. a 570 mg de meropenem trihidratado)	500,00 mg
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 48 meses Producto reconstituido: 48 horas
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

Indicaciones Terapéuticas:

Meronem IV está indicado para el tratamiento, en adultos y niños, de las siguientes infecciones causadas por una o varias bacterias sensibles al meropenem:

Neumonías, incluyendo las nosocomiales

Infecciones urinarias

Infecciones intraabdominales

Infecciones ginecológicas, tales como endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica

Infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas

Meningitis

Septicemia

Tratamiento empírico de presuntas infecciones en pacientes adultos con neutropenia febril, ya sea en monoterapia o combinado con antivirales o antimicóticos.

Se ha demostrado que Meronem es eficaz en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas, solo o combinado con otros antimicrobianos.

Se carece de experiencia en pacientes pediátricos con neutropenia o inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Contraindicaciones:

Meronem está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a este producto.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y Precauciones.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Existen algunas pruebas clínicas y de laboratorio de una alergenidad cruzada parcial entre otros carbapenems y antibióticos betalactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Como con todos los antibióticos betalactámicos, se han señalado raramente reacciones de hipersensibilidad (véase "Efectos indeseables"). Antes de empezar el tratamiento con el meropenem, debe investigarse a fondo si se han presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos, y Meronem debe utilizarse con precaución en los pacientes con tales antecedentes. Si ocurre una reacción alérgica al meropenem, debe suspenderse la administración del medicamento y tomarse las medidas adecuadas.

En los pacientes con insuficiencia hepática deben vigilarse cuidadosamente las concentraciones de transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento con Meronem.

Al igual que con otros antibióticos, puede ocurrir un crecimiento exagerado de gérmenes insensibles, por lo que cada paciente debe ser objeto de una supervisión continua.

No se recomienda utilizar Meronem en infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina.

Con Meronem, al igual que con casi todos los antibióticos, se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede variar desde leve hasta posiblemente mortal; por lo tanto, los antibióticos deben prescribirse con cuidado a personas con antecedentes de trastornos gastrointestinales, particularmente colitis.

Es importante considerar la posibilidad de una colitis pseudomembranosa en pacientes que desarrollan diarrea durante el tratamiento con Meronem. Aunque los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de la colitis asociada con los antibióticos, también deben considerarse otras causas posibles.

La co-administración de Meronem con medicamentos potencialmente nefrotóxicos debe considerarse con precaución. (Véase la dosis en "Posología y forma de administración").

Meronem puede reducir las concentraciones séricas de ácido valproico, que pueden alcanzar niveles subterapéuticos en algunos pacientes.

Uso pediátrico

No se han establecido la eficacia ni la tolerabilidad en bebés menores de 3 meses; por lo tanto, no se recomienda emplear Meronem en pacientes de este grupo de edad. No existe experiencia en niños con insuficiencia hepática o renal.

Conservar todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Efectos indeseables:

Meropenem suele ser bien tolerado. Las reacciones adversas raramente conducen a la suspensión del tratamiento y son raras las reacciones adversas graves.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático¹ Trombocitemia. Eosinofilia, trombocitopenia

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea

Trastornos hepatobiliares: Elevaciones de las concentraciones séricas de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Inflamación, tromboflebitis, dolor

Posología y modo de administración:

Adultos

La dosis y la duración del tratamiento deben establecerse en función del tipo y la gravedad de la infección, así como del estado del paciente.

La dosis diaria recomendada es la siguiente:

500 mg por vía IV cada 8 horas para el tratamiento de neumonía, infecciones urinarias, infecciones ginecológicas tales como endometritis, e infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas.

1 g por vía IV cada 8 horas para el tratamiento de neumonías nosocomiales, peritonitis, infecciones presuntas en pacientes neutropénicos y septicemia.

En la meningitis, la dosis recomendada es de 2 g cada 8 horas.

Al igual que con otros antibióticos, se recomienda especial precaución al utilizar el meropenem en monoterapia en pacientes en estado crítico con una infección confirmada o presunta de las vías respiratorias inferiores causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

Al tratar una infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda efectuar regularmente pruebas de sensibilidad.

El meropenem se elimina mediante hemodiálisis. Si es necesario continuar el tratamiento con Meropenem, se recomienda administrar la dosis unitaria (basada en el tipo y la gravedad de la infección) al concluir el procedimiento de hemodiálisis, a fin de restaurar concentraciones plasmáticas que tengan eficacia terapéutica.

Se carece de experiencia con Meropenem en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con una depuración de creatinina > 50 ml/min.

Niños

En niños de 3 meses a 12 años, se recomienda una dosis de 10 a 20 mg/kg cada 8 horas, según el tipo y la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno y el estado del paciente. En niños de más de 50 kg, debe utilizarse la dosis recomendada para adultos.

En la meningitis, la dosis recomendada es de 40 mg/kg cada 8 horas.

Se carece de experiencia en niños con insuficiencia renal.

Método de administración

Meropenem IV puede administrarse en forma de un bolo intravenoso en aproximadamente 5 minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos, utilizando las presentaciones específicas disponibles.

Cuando se utiliza la inyección de un bolo intravenoso de Meropenem IV, debe reconstituirse con agua estéril para preparaciones inyectables (5 ml por 250 mg de meropenem). Esto resulta en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml. Las soluciones reconstituidas son límpidas e incoloras o de un color amarillo pálido.

Para la infusión intravenosa, Meropenem IV puede reconstituirse con una solución para infusión compatible (de 50 a 200 ml)

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El probenecid compite con el meropenem por la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe la excreción renal, prolongando la vida media de eliminación y aumentando la concentración plasmática del meropenem. Ya que la potencia y la duración del efecto de Meropenem son adecuadas cuando éste se administra sin probenecid, no se recomienda la co-administración de probenecid y Meropenem.

No se ha estudiado el efecto potencial de Meropenem sobre la unión a las proteínas de otros medicamentos o sobre su metabolismo; sin embargo, su grado de unión a las proteínas es tan bajo (aproximadamente 2%) que no se prevén interacciones con otros compuestos debido al desplazamiento de las proteínas plasmáticas.

Meropenem puede reducir las concentraciones séricas de ácido valproico, que pueden alcanzar niveles subterapéuticos en algunos pacientes.

Meropenem se ha administrado de manera concomitante con otros medicamentos sin que se observaran interacciones farmacológicas adversas; sin embargo, no se cuenta con información específica sobre interacciones medicamentosas potenciales (salvo la interacción con el probenecid, que se mencionó arriba).

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad de Meropenem en el embarazo humano. Los estudios en animales no han revelado efectos indeseables sobre el feto en desarrollo. El único efecto adverso que se ha observado en estudios de reproducción animal es un aumento de la incidencia de aborto en monos, al utilizar 13 veces la exposición prevista en el ser humano. Meropenem no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto. De cualquier manera, deberá utilizarse bajo supervisión directa del médico.

Lactancia

El meropenem se detecta en muy bajas concentraciones en la leche de animales. Meropenem no debe utilizarse durante la lactancia a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el bebé.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

No existe información al respecto, pero no se prevé que Meropenem afectará la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

Podría ocurrir una sobredosis accidental durante el tratamiento, particularmente en los pacientes con insuficiencia renal. La experiencia limitada adquirida durante la farmacovigilancia indica que las reacciones adversas observadas después de una sobredosis concuerdan con el perfil descrito en la sección "Efectos indeseables". El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático. En los individuos normales se producirá

una rápida eliminación renal, mientras que en los sujetos con insuficiencia renal, la hemodiálisis permitirá eliminar el meropenem y su metabolito.

Propiedades Farmacodinámicas:

El meropenem es un antibiótico para uso parenteral de la familia de los carbapenems que es relativamente estable a la deshidropeptidasa-1 humana (DHP-1) y que, por lo tanto, no requiere la adición de un inhibidor de la DHP-1.

El meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo con la síntesis de la pared celular bacteriana. La facilidad con la que penetra las paredes de la célula bacteriana, su alto grado de estabilidad a la mayoría de las betalactamasas serínicas y su marcada afinidad por las proteínas que se unen a la penicilina (PBP), explican la potente acción bactericida del meropenem contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias. Comúnmente, las concentraciones bactericidas mínimas (CBM) son iguales a las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). En el 76% de las bacterias probadas, las relaciones CBM/CIM fueron inferiores o iguales a 2.

El meropenem es estable en las pruebas de sensibilidad, las cuales pueden llevarse a cabo con métodos rutinarios normales. Las pruebas *in vitro* demuestran que el meropenem ejerce una acción sinérgica con diversos antibióticos. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que el meropenem tiene un efecto postantibiótico.

Se recomienda utilizar un solo conjunto de criterios de sensibilidad al meropenem basados en la farmacocinética y en la correlación entre los resultados clínicos y microbiológicos que utilizan el diámetro de la zona y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) contra los gérmenes infecciosos.

El espectro antibacteriano *in vitro* del meropenem abarca la mayoría de las cepas clínicamente importantes de bacterias aerobias y anaerobias tanto grampositivas como gramnegativas, conforme a la siguiente lista:

Bacterias aerobias grampositivas:

Bacillus sp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquifaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* sp., *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras y no productoras de penicilinasa), *Staphylococcus coagulasa-negativos*, incluyendo *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensibles y resistentes a la penicilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, estreptococos del Grupo G, estreptococos del Grupo F, *Rhodococcus equi*.

Bacterias aerobias gramnegativas:

Achromobacter xylosoxidans, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwofii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordatella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas y resistentes a la ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas, resistentes a la penicilina y resistentes a la 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 pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella sp., 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, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas sp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Prevotella buccalis, Prevotella corporis, Bacteroides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splachnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Bacteroides ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Bacteroides levii, Porphyromonas asaccharolytica, Bifidobacterium sp., Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, 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.

Se ha determinado que *Stenotrophomonas maltophilia, Enterococcus faecium* y los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes al meropenem.

Propiedades Farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En voluntarios sanos, una infusión intravenosa de 30 minutos de una dosis única de Meronem produce concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 11 µg/ml con la dosis de 250 mg, 23 µg/ml con la dosis de 500 mg y 49 µg/ml con la dosis de 1 g.

Sin embargo, no existe una proporcionalidad farmacocinética absoluta con la dosis administrada, en lo que respecta a la C_{max} y al área bajo la curva (ABC). Además, se ha observado una reducción de la depuración plasmática de 287 a 205 ml/minuto con dosis de 250 mg a 2 g.

En voluntarios sanos, la inyección intravenosa de un bolo de Meronem de 5 minutos produce concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 52 µg/ml con la dosis de 500 mg, y de 112 µg/ml con la dosis de 1 g.

En un estudio cruzado de tres periodos se comparó la infusión intravenosa de 1 g durante 2 minutos, 3 minutos y 5 minutos. Estas duraciones de infusión resultaron en concentraciones plasmáticas máximas de 110, 91 y 94 µg/ml, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 500 mg, las concentraciones plasmáticas de meropenem disminuyen a 1 µg/ml o menos, 6 horas después de la administración.

Cuando se administran varias dosis cada 8 horas a sujetos con una función renal normal, no se observa acumulación del meropenem.

En sujetos con una función renal normal, la vida media de eliminación del meropenem es de aproximadamente una hora.

El meropenem se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 2%.

Alrededor del 70% de la dosis administrada se recupera en 12 horas en forma de meropenem intacto en la orina; después de este tiempo, se detecta muy poca excreción urinaria adicional. Se mantienen concentraciones urinarias de meropenem superiores a 10 µg/ml hasta por 5 horas con la dosis de 500 mg. En voluntarios con una función renal normal, no se observó acumulación del meropenem en el plasma ni en la orina con dosis de 500 mg cada 8 horas o de 1 g cada 6 horas.

El único metabolito del meropenem no tiene actividad microbiológica.

El meropenem muestra una buena penetración en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis bacteriana, y alcanza concentraciones superiores a las que se requieren para inhibir a la mayoría de las bacterias.

Los estudios realizados en niños han demostrado que la farmacocinética de Meronem en niños es básicamente similar a la observada en adultos. La vida media de eliminación del meropenem fue de aproximadamente 1.5 a 2.3 horas en niños menores de 2 años y la farmacocinética es lineal con dosis de 10 a 40 mg/kg.

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia renal han demostrado que la depuración plasmática del meropenem se relaciona con la depuración de creatinina. Es necesario ajustar la dosis en los sujetos con insuficiencia renal.

En los estudios farmacocinéticos realizados en individuos de edad avanzada, se encontró una correlación entre la reducción de la depuración plasmática del meropenem y la disminución de la depuración de creatinina asociada con la edad.

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia hepática han demostrado que dicha enfermedad no tiene efecto sobre la farmacocinética del meropenem.

Información preclínica sobre la seguridad:

Los estudios en animales indican que el meropenem es bien tolerado por el riñón. En los estudios en animales, el meropenem ha mostrado efectos nefrotóxicos únicamente con dosis altas (500 mg/kg).

Efectos sobre el SNC: sólo con dosis altas (>2000 mg/kg) se observaron convulsiones en ratas y vómito en perros.

Con la administración por vía IV, la DL₅₀ en roedores es superior a 2000 mg/kg. En los estudios de administración repetida (hasta por 6 meses), sólo se observaron efectos menores que incluyeron una ligera reducción de los parámetros hematológicos y un aumento de peso del hígado en los perros tratados con dosis de 500 mg/kg.

En las 5 pruebas realizadas no se encontraron signos de un potencial mutagénico, mientras que en estudios que emplearon las mayores dosis posibles en ratas y monos, tampoco se encontraron pruebas de toxicidad en la función reproductora ni de teratogénesis; la dosis sin efecto en cuanto a la reducción (ligera) de peso corporal de la generación F₁ en la rata fue de 120 mg/kg. En un estudio preliminar en monos se observó un aumento de la incidencia de aborto con 500 mg/kg.

No se encontraron pruebas de un aumento de la sensibilidad al meropenem en los animales jóvenes con respecto a los adultos. La formulación intravenosa fue bien tolerada en los estudios en animales.

El único metabolito del meropenem tuvo un perfil de toxicidad similar en los estudios en animales.

Incompatibilidades:

Meropenem no debe mezclarse con otros medicamentos ni agregarse a otros medicamentos.

Meropenem es compatible con las siguientes soluciones para infusión:

Solución de cloruro de sodio al 0.9%

Solución de glucosa al 5% ó 10%

Solución de glucosa al 5% con bicarbonato de sodio al 0.02%

Solución de glucosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9%

Solución de glucosa al 5% con cloruro de sodio al 0.225%

Solución de glucosa al 5% con cloruro de potasio al 0.15%

Solución de manitol al 2.5% ó 10%

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

Consulte la sección "Posología y forma de administración" anterior. Para la reconstitución debe emplearse una técnica aséptica convencional. Agite la solución reconstituida antes de usarla.

Todos los frascos son para una sola administración.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 31 de marzo de 2017.