

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	MEROPENEM 1g
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	1g
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro. Estuche por 10 viales de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	CARITAS HEALTHCARE PVT. LTD., Gujarat, India.
<b>Fabricante, país:</b>	MJ BIOPHARM PVT. LTD., Taloja, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	048-19D1
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de junio de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Meropenem anhidro (eq. a 1140,0 mg de meropenem trihidratado)	1000,0 mg
Carbonato de sodio estéril	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

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

Neumonía grave, incluida neumonía hospitalaria y asociada a ventilador.

Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística.

Infecciones complicadas del tracto urinario.

Infecciones intraabdominales complicadas

Infecciones intra y posparto.

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

Meningitis bacteriana aguda

El tratamiento de los pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación, o se sospecha que está asociado con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Meropenem puede usarse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Se debe tener en cuenta la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de betalactama y agente antibacteriano (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas).

### **Precauciones:**

La selección de Meropenem para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de usar un agente antibacteriano carbapenem basado en factores tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar bacterias carbapenemresistentes.

La resistencia a las especies de *enterobacterias*, *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter spp*; varía en la Unión Europea. Se recomienda a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia local de resistencia en estas bacterias a las penemas.

Reacciones hipersensibles

Al igual que con todos los antibióticos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, fatales.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenemas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a Meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con Meropenem, debe hacerse una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a los antibióticos beta-lactámicos.

Si se produce una reacción alérgica grave, debe suspenderse el medicamento y tomarse las medidas adecuadas.

Población pediátrica

Meropenem tiene licencia para niños mayores de 3 meses de edad. No hay evidencia de un mayor riesgo de reacciones adversas a los medicamentos en los niños según los datos disponibles limitados. Todos los informes recibidos fueron consistentes con los eventos observados en la población adulta.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Tratamiento concurrente con diuréticos potentes o aminoglucósidos.

Colitis asociada a antibióticos

La colitis asociada con antibióticos y la colitis pseudomembranosa se han notificado con casi todos los agentes antibacterianos, incluido el meropenem, y pueden variar en intensidad desde leves hasta potencialmente mortales.

Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de meropenem. Debe considerarse 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

Con poca frecuencia se han notificado convulsiones durante el tratamiento con carbapenems, incluido el meropenem.

Monitorización de la función hepática.

La función hepática debe controlarse 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 preexistentes deben someterse a un seguimiento de la función hepática durante el tratamiento con Meropenem. No es necesario ajustar la dosis.

Prueba directa de antiglobulina (prueba de Coombs) seroconversión

Se puede desarrollar una prueba de Coombs directa o indirecta positiva durante el tratamiento con meropenem.

Uso concomitante con ácido valproico / valproato de sodio / valpromuro

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico / valproato de sodio / valpromuro.

Contenido de sodio en la formulación de Meropenem.

El polvo de Meropenem 1g para solución inyectable o infusión contiene aproximadamente 4,0 mEq de sodio por vial, lo que deben ser tomados en consideración por los pacientes con una dieta de sodio controlada.

### Efectos indeseables:

En una revisión de 4,872 pacientes con 5,026 exposiciones al tratamiento con Meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el Meropenem más frecuentemente notificadas fueron diarrea (2,3%), erupción cutánea (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1%). Más comúnmente reportado relacionado con Meropenem en el laboratorio.

Los eventos adversos fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de las enzimas hepáticas (1,5-4,3%).

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla con una frecuencia de "no conocida" no se observaron en los 2.367 pacientes que se incluyeron en estudios clínicos de autorización previa con Meropenem intravenoso e intramuscular, pero se informaron durante el período posterior a la comercialización.

Lista tabulada de reacciones adversas.

En la tabla a continuación, todas las reacciones adversas se enumeran por clase y frecuencia de órganos del sistema: muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ ); común ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1 / 1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1 / 10,000$  a  $< 1 / 1,000$ ); muy raros ( $< 1 / 10,000$ ) y no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clase de órganos	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Poco común	Candidiasis oral y vaginal
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Común	Trombocitemia
	Poco común	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, Neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Angioedema, anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Común	Dolor de Cabeza
	Poco común	Parestesia

	Raro	Convulsiones
Desórdenes gastrointestinales	Común	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal.
	Poco común	Colitis asociada a antibióticos
Trastornos hepatobiliares	Común	Transaminasas aumentadas, sangre alcalina. Aumento de fosfatasa, lactato sanguíneo. deshidrogenasa aumentada
	Poco común	Aumento de bilirrubina en sangre.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Común	Erupción, prurito
	Poco común	Urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme
	Desconocido	Reacción al fármaco con eosinofilia y sistémica. síntomas (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios.	Poco común	Aumento de creatinina en sangre, urea en sangre. aumentado
Trastornos generales y administración. Condiciones del sitio	Común	Inflamación, dolor
	Poco común	Tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección.

### Posología y modo de administración:

Las tablas a continuación proporcionan recomendaciones generales para la dosificación.

La dosis de Meropenem administrada y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluida su gravedad 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 para tratar algunos tipos de infecciones, como infecciones debidas a especies bacterianas menos susceptibles (por ejemplo, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.), o infecciones muy graves.

Se necesitan consideraciones adicionales para la dosis cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal. Las tablas a continuación proporcionan recomendaciones generales para la dosificación.

La dosis de Meropenem administrada y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluida su gravedad 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 para tratar algunos tipos de infecciones, como infecciones debidas a especies bacterianas menos susceptibles

(por ejemplo, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.), o infecciones muy graves.

Se necesitan consideraciones adicionales para la dosis cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal.

#### Adultos y adolescentes

<b>Infección</b>	<b>Dosis a administrar cada 8 horas.</b>
Neumonía severa incluyendo hospitalaria y Neumonía asociada al ventilador.	500 mg o 1 g
Infecciones bronco-pulmonares en la fibrosis quística.	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario.	500 mg o 1 g
Infecciones intraabdominales complicadas	500 mg o 1 g
Infecciones intra y posparto	500 mg o 1 g
Complicaciones de piel y tejidos blandos.	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Manejo de pacientes neutropénicos febriles.	1 g

Meropenem generalmente se administra mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos.

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

#### Insuficiencia renal

La dosis para adultos y adolescentes debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 51 ml / min, como se muestra a continuación. Hay datos limitados para respaldar la aplicación de estos ajustes de dosis para una dosis unitaria de 2 g.

#### Niños <40 kg

Clearance de Creatinina (mg/ml)	Dosis (basada en un rango de dosis "unitario" de 500 mg, 1 g o 2 g, ver tabla anterior)	Frecuencia
26 – 50	Una dosis unitaria	Cada 12 horas
10 – 25	La mitad de una dosis unitaria	Cada 12 horas
< 10	La mitad de una dosis unitaria	Cada 24 horas

El Meropenem se elimina mediante hemodiálisis y hemofiltración. La dosis requerida debe administrarse después de completar el ciclo de hemodiálisis.

No hay recomendaciones de dosis establecidas para pacientes que reciben diálisis peritoneal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosis en pacientes ancianos.

No se requiere un ajuste de la dosis para los ancianos con una función renal normal o valores de depuración de creatinina superiores a 50 ml / min.

Población pediátrica

Niños menores de 3 meses de edad.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen de dosis óptimo. Sin embargo, los datos farmacocinéticos limitados sugieren que 20 mg / kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado.

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

Los regímenes de dosis recomendados se muestran en la siguiente tabla:

<b>Infección</b>	<b>Dosis a ser administrada cada 8 horas.</b>
Neumonía severa incluyendo neumonía hospitalaria y asociada a ventilador	10 o 20 mg/Kg
Infecciones bronco-pulmonares en la fibrosis quística.	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario.	10 o 20 mg/kg
Infecciones intraabdominales complicadas	10 o 20 mg/kg
Complicaciones de piel y tejidos blandos.	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Manejo de pacientes neutropénicos febriles.	20 mg/kg

Niños con peso corporal superior a 50 kg.

Se debe administrar la dosis para adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

El Meropenem generalmente se administra mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. Alternativamente, se pueden administrar dosis de Meropenem de hasta 20 mg/kg en forma de bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Existen datos limitados de seguridad disponibles para respaldar la administración de una dosis de 40 mg / kg en niños como una inyección intravenosa en bolo.

Inyección Para emplear meropenem en inyección intravenosa en bolus se debe reconstituir con agua estéril para inyección.

Perfusión Los viales para perfusión intravenosa de meropenem se pueden reconstituir directamente con soluciones para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa de 50 mg/ml (5%), hasta una concentración final de 1 a 20 mg/ml.

Tras la reconstitución: Las soluciones reconstituidas para inyección o perfusión intravenosa deben utilizarse inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o perfusión intravenosa, no debe exceder de una hora.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios específicos de interacción de medicamentos distintos al Probenecid.

Probenecid compite con Meropenem por la secreción tubular activa y, por lo tanto, inhibe la excreción renal de Meropenem con el efecto de aumentar la vida media de eliminación y la concentración plasmática de Meropenem. Se requiere precaución si Probenecid se coadministra con Meropenem.

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 se esperaría ninguna interacción con otros compuestos sobre la base de este mecanismo.

Se han reportado disminuciones en los niveles de ácido valproico en la sangre cuando se coadministra con agentes de carbapenémicos, lo que resulta en una disminución del 60-100% en los niveles de ácido valproico en aproximadamente dos días. Debido a la rápida aparición y la extensión de la disminución, la administración conjunta de ácido valproico / valproato de sodio / valpromuro con agentes de carbapenemas no se considera manejable y, por lo tanto, debe evitarse.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

El embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de Meropenem en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Meropenem durante el embarazo.

Lactancia

Se ha informado que pequeñas cantidades de Meropenem se excretan en la leche humana. Meropenem no debe usarse en mujeres que amamantan 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:**

Puede ser posible una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta, tal como se describe en la sección 4.2. La experiencia postcomercialización limitada indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosificación, éstas son consecuentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, 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 hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, carbapenemes, 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).. Efectos farmacodinámicos 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 carbapenemes. En la Unión Europea se han notificado colonias localizadas de infecciones debidas a bacterias resistentes a carbapenem. No hay resistencia cruzada basada en la diana entre meropenem y agentes de las clases quinolona, aminoglicósido, macrólido y tetraciclina. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y/o bomba(s) de eflujo.

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

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 C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 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 individuos con función renal normal, no hay acumulación de meropenem. Un estudio en 12 pacientes a los que se administró 1000 mg de meropenem cada 8 horas tras cirugía para infecciones intraabdominales, mostró una C<sub>max</sub> y semivida comparables a individuos normales, pero un mayor volumen de distribución de 27 l. 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 biexponencial, 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 cerebroespinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales. Metabolismo o 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 coadministración 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 hemodiálisis, siendo el aclaramiento aproximadamente 4 veces mayor durante la hemodiálisis 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. Un modelo de población desarrollado a partir de datos en 79 pacientes con

infección intraabdominal o neumonía, mostró que el volumen central depende del peso, y la eliminación del aclaramiento de creatinina y la edad.

Pediatría En niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de C<sub>max</sub> aproximados a aquellos en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg respectivamente. 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 t<sub>1/2</sub> 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% T>CIM para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término. Pacientes de edad avanzada 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.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 7 de junio de 2019.