

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MEROPENEM 1 g
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV e infusión IV
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por 1 ó 10 viales de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	PUNISKA HEALTHCARE PVT., LTD., Gujarat, India. 1. AUROBINDO PHARMA LIMITED, Telangana, India Mezcla del Meropenem trihidratado estéril con carbonato de sodio estéril.
Fabricante, país:	2. ZEISS PHARMACEUTICALS PVT., LTD., Baddi, India. Llenado aséptico y envase.
Número de Registro Sanitario:	M-20-056-J04
Fecha de Inscripción:	30 de junio de 2020
Composición:	
Cada vial contiene	
Meropenem anhidro (eq. a 1140,0 mg de meropenem trihidratado estéril*)	
*La cantidad del meropenem en la mezcla depende de la potencia y el contenido de agua de meropenem trihidrato. La cantidad puede variar lote a lote dependiendo de la potencia y el contenido de agua.	1000,0 mg
Carbonato de sodio	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

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 la neumonía hospitalaria y la neumonía asociada al 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 pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha que está asociado con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Meropenem se puede usar 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 profesional sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes enumerados.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

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

Precauciones.

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.

Seroconversión directa a prueba de antiglobulina (prueba de Coombs)

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.

Población pediátrica

Meropenem es tolerado en los niños mayores de 3 meses de edad. No hay evidencia de riesgo en las reacciones adversas con respecto a estos medicamentos en este grupo etario, 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:

Para la selección del meropenem para tratar a un paciente individual se 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 resistentes al carbapenem

Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y resistencia a *Acinetobacter spp.*

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 Penem.

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 carbapenems, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles al 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.

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. Se debe considerar la suspensión 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

Meropenem contiene sodio.

Este medicamento contiene aproximadamente 4,0 mmol (o 90 mg) de sodio por dosis de 1g, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

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 reportadas fueron diarrea (2,3%), erupción cutánea (1,4%), náuseas / vómitos (1,4%) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1%). Los eventos adversos de laboratorio relacionados con meropenem más comúnmente informados fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de 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.

Riesgo tabulado de reacciones adversas

En la siguiente tabla, todas las reacciones adversas se enumeran por clase de órganos del sistema y frecuencia: 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 órganos	clase de	Frecuencia	Evento
--------------------	----------	------------	--------

Infecciones e infestaciones	Poco Común	Candidiasis oral y vaginal
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Común	Trombocitopenia
	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	Aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de deshidrogenasa de lactato en sangre.
	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.
	No conocida	Reacciones farmacológicas con la eosinofilia y los síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios.	Poco Común	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre.
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	Común	Inflamación, dolor
	Poco Común	Tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Esquema de la tarjeta amarilla en: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

Posología y modo de administración:

Las siguientes tablas 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 adecuada para tratar algunos tipos de infecciones, como infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter spp.*) o infecciones muy graves.

Se necesitan consideraciones adicionales para la dosificación cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal (ver más adelante).

Adultos y adolescentes

Dosis de infección a ser administrada cada 8 horas

Infección	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía grave, incluida la neumonía asociada al ventilador y al hospital	500mg o 1g
Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	2g
Infecciones complicadas del tracto urinario	500mg o 1g
Infecciones intraabdominales complicadas	500mg o 1g
Infecciones intra y posparto	500mg o 1g
Complicaciones de piel y tejidos blandos	500mg o 1g
Meningitis bacteriana aguda	2g
Manejo de pacientes neutropénicos febriles	1g

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 para respaldar la administración de una dosis de 2 g en adultos como una inyección intravenosa en bolo.

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.

Aclaramiento de creatinina (ml / min)	Dosis (según el rango de dosis "unitaria" de 500 mg o 1g o 2g, consulte la tabla anterior)	Frecuencia
26 – 50	Una dosis unitaria	Cada 12 Horas
10 – 25	La mitad de una dosis unitaria	Cada 24 Horas

<10	La mitad de una dosis unitaria	Cada 8 Horas	24
-----	--------------------------------	--------------	----

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 (ver sección 4.4).

Dosis en pacientes ancianos

No se requiere un ajuste de la dosis para los ancianos con función renal normal o valores de depuración de creatinina por encima de 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 de edad 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:

Infección	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía grave, incluida la neumonía asociada al ventilador y al hospital	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares 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

Meropenem generalmente se administra mediante perfusión 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. Hay datos limitados de seguridad para respaldar la administración de una dosis de 40 mg / kg en niños como inyección de bolo intravenoso.

Meropenem es un polvo cristalino blanco a amarillo pálido para solución inyectable o para infusión en un vial.

El producto después de la reconstitución es una solución transparente incoloro a amarillo.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Probenecid.

El 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 del 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 carbapenem, 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 con agentes de 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 informes de aumentos en los efectos anticoagulantes de los agentes anticoagulantes administrados por vía oral, incluida la Warfarina en pacientes que reciben de manera concomitante agentes antibacterianos. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al aumento de INR (índice internacional normalizado). Se recomienda que el INR se controle frecuentemente durante y poco después de la administración conjunta de antibióticos con un agente anticoagulante oral.

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.

Amamantamiento

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 capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado casos de dolor de cabeza, parestesia y convulsiones para el meropenem.

Sobredosis:

La sobredosis relativa puede ser posible en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta como se describe en la sección anterior. La experiencia limitada posterior a la comercialización indica que, si se producen reacciones adversas después de una sobredosis, son consistentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8. Su gravedad es leve y se resuelve con el retiro 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 el meropenem y su metabolito.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J01DH02.

Grupo farmacoterapéutico: J –Antifécciosos para uso sistémico, Antibacterianos para uso sistémico, carbapenems, J01-Antibacterianos para uso sistémico, J01D-Otros antibacterianos betalactámicos, J01DH-Derivados del carbapenem

Mecanismo de acción

Meropenem ejerce su actividad bactericida al inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas a través de la unión a proteínas de unión a penicilina (PBP).

Relación farmacocinética / farmacodinámica (PK / PD)

Al igual que otros agentes antibacterianos beta-lactámicos, se ha demostrado que el tiempo en que las concentraciones de meropenem superan la CMI ($T > CMI$) se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró actividad cuando las concentraciones plasmáticas excedieron la CMI de los organismos infectantes en aproximadamente el 40% del intervalo de dosificación. Este objetivo no se ha establecido clínicamente.

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana al meropenem puede deberse a: (1) Disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gramnegativas (debido a la disminución de la producción de porinas) (2) Reducción de la afinidad de los PBP diana (3) Aumento de la expresión de los componentes de la bomba de flujo de salida, y (4) Producción de betalactamasas que pueden hidrolizar carbapenems.

Se han notificado grupos localizados de infecciones debidas a bacterias resistentes al carbapenem en la Unión Europea.

No existe una resistencia cruzada basada en el objetivo entre meropenem y los agentes de las clases de quinolona, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y / o una bomba de flujo de salida.

Puntos de interrupción

A continuación, se presentan los puntos de interrupción clínicos del Comité Europeo sobre Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para las pruebas CMI.

EUCAST clínico CMI puntos de interrupción para meropenem

Organismo	Susceptibilidad (S) (mg/L)	Resistencia (R) (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
Grupos de estreptococos A, B, C, G	Nota 6	Nota 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Los estreptococos del grupo viridans ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp	Nota 3	Nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} y <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Anaerobios grampositivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobios gramnegativos	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Puntos de corte no relacionados con especies	≤ 2	> 8

¹ Los puntos de ruptura de Meropenem para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en meningitis son 0.25 mg / l (Susceptible) y 1 mg / l (Resistentes).

² Los aislamientos con valores de CMI por encima del punto de ruptura susceptible son muy raros o aún no se informaron. Las pruebas de identificación y de susceptibilidad antimicrobiana en cualquiera de estos aislamientos deben repetirse y, si se confirma el resultado, el aislante se envía a un laboratorio de referencia. Hasta que no haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para confirmar el aislamiento enviado a un laboratorio de referencia. Hasta que haya evidencia con respecto a la respuesta clínica para los aislamientos confirmados con valores de CMI por encima del punto de ruptura resistente actual, se debe informar la resistencia.

³ La susceptibilidad de estafilococos a carbapenems se deduce de la susceptibilidad de la cefoxitina

⁴ Los puntos de corte se relacionan solo con la meningitis

⁵ Los puntos de corte no relacionados con las especies se han determinado principalmente a partir de los datos de PK / PD y son independientes de las distribuciones CMI de especies específicas. Son para uso exclusivo de organismos que no tienen puntos de interrupción específicos. Los puntos de corte no relacionados con las especies se basan en las siguientes dosis: los puntos de corte EUCAST se aplican a meropenem 1000 mg x 3 diarios administrados

por vía intravenosa durante 30 minutos como la dosis más baja. Se tomaron en consideración 2 g x 3 al día para infecciones graves y al establecer el punto de ruptura de I / R.

⁶La susceptibilidad a la betalactamasa de los grupos de estreptococos A, B, C y G se infiere de la susceptibilidad a la penicilina

-- = No se recomiendan las pruebas de susceptibilidad ya que la especie es un objetivo pobre para la terapia con el medicamento.

Los aislamientos pueden reportarse como R sin pruebas previas

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y es deseable la información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, debe buscarse el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

La siguiente tabla de patógenos enumerados se deriva de la experiencia clínica y las pautas terapéuticas.

Especies comúnmente susceptibles

Aerobios Grampositivos

Enterococcus faecalis \$

Staphylococcus aureus (susceptible a la meticilina) £

Especies de *Staphylococcus* (susceptibles a la meticilina) incluyendo *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupo B)

Grupo de *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobios Gramnegativos

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobios Grampositivos

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Especies de *Peptostreptococcus* (incluyendo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobios Gramnegativos

Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema.

Aerobios Grampositivos

Enterococcus faecium†

Aerobios Gramnegativos

Especies de *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos intrínsecamente resistentes.

Aerobios Gramnegativos

Stenotrophomonas maltophilia

Especies de *Legionella*

Otros Microorganismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Neumonía por *Mycoplasma*

\$ Especies que muestran susceptibilidad intermedia natural.

£ Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes al meropenem

† Tasa de resistencia $\geq 50\%$ en uno o más países de la UE

Glándulas y melioidosis: El uso de meropenem en humanos se basa en los datos de susceptibilidad in vitro de *B. Mallei* y *B. pseudomallei* y en datos limitados en humanos. Los médicos tratantes deben consultar los documentos de consenso nacionales y / o internacionales sobre el tratamiento de glándulas y melioidosis.

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

En sujetos sanos, la vida media plasmática media es de aproximadamente 1 hora; el volumen medio de distribución es de aproximadamente 0,25 l / kg (11-27 l) y el aclaramiento promedio es de 287 ml / min a 250 mg, cayendo a 205 ml / min a 2 g. Las dosis de 500, 1000 y 2000 mg de dosis infundidas durante 30 minutos dan valores de $C_{m\acute{a}x}$ promedio de aproximadamente 23, 49 y 115 μg / ml, respectivamente, los valores de AUC correspondientes fueron 39.3, 62.3 y 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ / ml. Después de la infusión durante 5 minutos, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ son 52 y 112 μg / 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 se produce acumulación de meropenem.

Un estudio de 12 pacientes a los que se administró meropenem 1000 mg 8 horas después de la cirugía para infecciones intraabdominales mostró una $C_{m\acute{a}x}$ y una semivida en comparación con los sujetos normales, pero un mayor volumen de distribución de 27 L.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas promedio de meropenem fue aproximadamente del 2% y fue independiente de la concentración. Después de la administración rápida (5 minutos o menos), la farmacocinética es biexponencial, pero esto es mucho menos evidente después de la infusión de 30 minutos. Se ha demostrado que el meropenem penetra bien en varios fluidos y tejidos corporales: pulmones, secreciones bronquiales, bilis, líquido cefalorraquídeo, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculos y exudados peritoneales.

Metabolismo

El meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo beta-lactámico, lo que genera un metabolito microbiológicamente inactivo. El meropenem in vitro muestra una susceptibilidad reducida a la hidrólisis por la deshidropeptidasa-I humana (DHP-I) en comparación con el imipenem y no se requiere la administración conjunta de un inhibidor de DHP-I.

Eliminación

El meropenem se excreta principalmente sin cambios por los riñones; aproximadamente el 70% (50 –75%) de la dosis se excreta sin cambios dentro de las 12 horas. Un 28% adicional se recupera como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa solo aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal medido y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre filtración y secreción tubular.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal da como resultado un AUC plasmático más alto y una vida media más larga para meropenem. Hubo aumentos del AUC de 2.4 veces en pacientes con deterioro moderado (CrCL 33-74 ml / min), 5 veces en deterioro grave (CrCL 4-23 ml / min) y 10 veces en pacientes en hemodiálisis (CrCL <2 ml / min) en comparación con sujetos sanos (CrCL > 80 ml / min). El AUC del metabolito abierto del anillo microbiológicamente inactivo también aumentó considerablemente en pacientes con insuficiencia renal.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

El meropenem se elimina por hemodiálisis y el aclaramiento durante la hemodiálisis es aproximadamente 4 veces mayor que en los pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes adultos

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas en comparación con sujetos sanos con función renal equivalente. Un modelo poblacional desarrollado a partir de datos en 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía mostró una dependencia del volumen central con respecto al peso y la depuración de la depuración de creatinina y la edad.

Pediatría

La farmacocinética en lactantes y niños con infección a dosis de 10, 20 y 40 mg / kg mostró valores de $C_{máx}$ aproximados a los de adultos después 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 los sujetos menos en los más jóvenes.

(<6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). Los valores medios de aclaramiento 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 la orina durante 12 horas como meropenem y un 12% adicional como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de niños con meningitis son aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos concurrentes, aunque existe una variabilidad interindividual significativa.

La farmacocinética de meropenem en neonatos que requieren tratamiento antiinfeccioso mostró un mayor aclaramiento en neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una vida media promedio en general de 2,9 horas. La simulación de Monte Carlo basada en un modelo de PK poblacional mostró que un régimen de dosis de 20 mg / kg 8 horas por hora alcanzó 60% de $T > C_{MI}$ para *P. aeruginosa* en 95% de los recién nacidos prematuros y 91% de los recién nacidos a término.

Adultos Mayores

Los estudios farmacocinéticos en sujetos sanos de edad avanzada (65-80 años) han demostrado una reducción en el aclaramiento plasmático, que se correlaciona con la reducción asociada con la edad en el aclaramiento de creatinina y una reducción menor en el aclaramiento no renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios en animales indican que el meropenem es bien tolerado por el riñón. Se observaron pruebas histológicas de daño tubular renal en ratones y perros solo a dosis de 2000 mg / kg y superiores después de una administración única o superior y en monos a 500 mg / kg en un estudio de 7 días.

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

En la administración IV la LD_{50} de meropenem en roedores es mayor que 2000 mg / kg.

En estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, solo se observaron efectos menores, incluida una disminución de los parámetros de glóbulos rojos en los perros

No hubo evidencia de potencial mutagénico en una prueba convencional ni evidencia de toxicidad reproductiva, incluido el potencial teratogénico en estudios en ratas de hasta 750 mg / kg y en monos de hasta 360 mg / kg.

Hubo una mayor evidencia de abortos a 500 mg / kg en un estudio preliminar en monos.

No hubo evidencia de una mayor sensibilidad al meropenem en los juveniles en comparación con los animales adultos. La formulación intravenosa fue bien tolerada en estudios con animales.

El único metabolito de meropenem tenía un perfil de toxicidad similar en estudios con animales.

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

Administración de Inyección intravenosa en bolo

Se prepara una solución para inyección en bolo disolviendo el producto farmacéutico en agua para inyección hasta una concentración final de 50 mg / ml. La estabilidad química y física en uso para una solución preparada para inyección en bolo se ha demostrado durante 9 horas a 25°C o 49 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse de inmediato.

Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario

Administración de infusión intravenosa

Se prepara una solución para perfusión disolviendo el producto farmacológico en solución de cloruro de sodio al 0,9% para perfusión o solución de dextrosa al 5% para perfusión hasta una concentración final de 1 a 20 mg / ml. La estabilidad química y física en uso para una solución preparada para perfusión con solución de cloruro de sodio al 0,9% se ha demostrado durante 4 horas a 25°C o 20 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura / reconstitución / dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse de inmediato.

Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida del producto en solución de dextrosa al 5% debe usarse inmediatamente.

Las soluciones constituidas no deben ser congeladas.

Inyección

El meropenem que se utilizará para la inyección intravenosa en bolo debe reconstituirse con agua estéril para inyección.

Infusión

Para infusión intravenosa, los viales de meropenem se pueden reconstituir directamente con cloruro de sodio al 0,9% o soluciones de dextrosa al 5% para perfusión.

Cada vial es para un solo uso.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para la preparación y administración de la solución. La solución debe agitarse antes de usar.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

NOTA: Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2021.