

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Meropenem trihidrato 570 mg

(Equivalente a Meropenem 500 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1. Indicaciones Terapéuticas**

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños a partir de 3 meses (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía grave, incluyendo neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación.
- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones intra- y pos-parto.
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos.
- Meningitis bacteriana aguda.

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión puede utilizarse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre y con sospecha a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con, o que se sospecha que se asocia con, cualquiera de las infecciones anteriormente mencionadas.

Deben tenerse en cuenta las guías oficiales para el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Dosis y Vía de AdministraciónDosis

Las tablas a continuación aportan recomendaciones generales para el tratamiento.

La dosis administrada de meropenem y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluyendo su gravedad y la respuesta clínica.

Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como las infecciones debidas a especies de bacterias menos sensibles (por ejemplo, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), o infecciones muy graves, puede ser particularmente apropiada 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.

Se necesitan consideraciones adicionales en cuanto a la dosis cuando se traten pacientes con insuficiencia renal (para más información ver a continuación).

Adultos y adolescentes

Infección	Dosis cada 8 horas
Neumonía grave, incluyendo la neumonía adquirida en el hospital y la asociada a ventilación.	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística.	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario.	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intra-abdominales.	500 mg o 1 g
Infecciones intra- y pos-parto.	500 mg o 1 g

Infecciones complicadas de piel y los tejidos blandos.	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda.	2 g
Manejo de pacientes neutropénicos febriles.	1 g

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 4.2).

Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 2.000 mg en adultos mediante inyección intravenosa en bolo.

Insuficiencia renal

En adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 ml/min, la dosis debe ser ajustada, tal y como se indica a continuación. Los datos para avalar la administración de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g son limitados.

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis (basada en un rango de «unidad» de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver tabla anterior)	Frecuencia
26-50	1 dosis unitaria	Cada 12 horas
10-25	Mitad de una unidad de dosis	Cada 12 horas
<10	Mitad de una unidad de dosis	Cada 24 horas

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión se elimina por hemodiálisis y hemofiltración. Se debe administrar la dosis necesaria tras la finalización del ciclo de hemodiálisis.

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Dosis en pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en individuos de edad avanzada con función renal normal o con valores de aclaramiento de creatinina superiores a 50 ml/min.

Población pediátrica

Niños menores de 3 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los limitados datos de farmacocinética sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado (ver sección 5.2).

Niños desde 3 meses hasta 11 años y con un peso de hasta 50 kg

En la siguiente tabla se indican los regímenes de dosis recomendados:

Infección	Dosis a ser administrada cada 8 horas
Neumonía grave, incluida neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación	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
Infecciones complicadas 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 un peso superior a 50 kg

Se debe administrar dosis de adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

Forma de administración

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión se administra normalmente 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 de seguridad limitados disponibles para respaldar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños como inyección intravenosa en bolo.

Intravenosa:

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión que se utilizará para inyección intravenosa en bolo debe reconstituirse con agua estéril para inyección, hasta una concentración final de 50 mg/mL.

Perfusión intravenosa:

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el medicamento en una solución para perfusión de 9 mg/mL de cloruro sódico (0,9 %), y el tiempo máximo que debe transcurrir entre el comienzo de la reconstitución y el final de la infusión no debe superar una hora, o en una solución para perfusión de 50 mg/mL de dextrosa (5 %), hasta una concentración final de 1 a 20 mg/mL y el tiempo máximo que debe transcurrir entre el comienzo de la reconstitución y el final de la infusión no debe superar los 30 min.

No congelar la solución reconstituida

Vía de administración

Vía intravenosa / Perfusión intravenosa

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.
- Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas).

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

En la selección de meropenem para tratar a un paciente, se debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano carbapenem basándose 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 a carbapenem.

Resistencia de Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter spp.

La resistencia de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. a los penemes varía a lo largo de la Unión Europea. Se recomienda a los prescriptores tener en cuenta la prevalencia local de la resistencia de estas bacterias a los penemes.

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los antibióticos betalactámicos, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (ver secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes con historial de hipersensibilidad a los carbapenemes, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con meropenem, se debe realizar un cuidadoso estudio sobre reacciones previas de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Si tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el medicamento y tomar las medidas adecuadas.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes tratados con meropenem (ver sección 4.8). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y se debe pautar un tratamiento alternativo.

Colitis asociada a antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido meropenem, se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, pudiendo oscilar en gravedad desde leve hasta amenazante para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de meropenem (ver sección 4.8).

Se debe tener en cuenta 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

Durante el tratamiento con carbapenemes, incluido meropenem, se han notificado con poca frecuencia convulsiones (ver sección 4.8).

Monitorización de la función hepática

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis), durante el tratamiento con meropenem debe monitorizarse la función hepática estrechamente (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, se debe monitorizar la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No es necesario el ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo

Durante el tratamiento con meropenem puede desarrollarse test de Coombs positivo, directo o indirecto.

Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico/valproato de sodio/valpromida (ver sección 4.5).

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión contiene sodio.

Este medicamento contiene 45.1 mg de sodio por vial, equivalente al 2.25 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción con medicamentos, con la excepción de probenecid.

Este compete con meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe su excreción renal, con el consiguiente aumento de la vida media de eliminación y concentración plasmática del mismo. Si se coadministra probenecid con meropenem, se requiere precaución.

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 serían de esperar interacciones con otros compuestos en base a este mecanismo.

Se han notificado descensos en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se ha coadministrado con agentes carbapenemes, dando lugar en unos dos días a una disminución de un 60-100 % en los niveles de dicho ácido. Debido al rápido inicio y al amplio descenso, la coadministración de ácido valproico/ valproato de sodio/valpromida con agentes carbapenemes no se considera manejable, y por tanto debe evitarse (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchas notificaciones de aumentos de los efectos anticoagulantes de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluyendo warfarina, en pacientes que han recibido concomitantemente agentes antibacterianos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, edad y estado general del paciente, de manera que es difícil de evaluar la contribución del antibiótico al incremento en el INR («International Normalized Ratio»). Se recomienda que el INR debe monitorizarse frecuentemente, durante y justo al terminar la coadministración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

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

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se ha notificado que pequeñas cantidades de meropenem se excretan por la leche humana. Meropenem no se debe utilizar durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, durante la conducción o uso de máquinas, se debe tener en cuenta que se ha notificado dolor de cabeza, parestesia y convulsiones para meropenem.

4.8. Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

En una revisión de 4.872 pacientes con 5.026 exposiciones al tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con meropenem notificadas con mayor frecuencia 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 notificados con mayor frecuencia fueron trombocitosis (1.6%) y aumento de las enzimas hepáticas (1.5-4.3%).

Riesgo tabulado de reacciones adversas.

En la siguiente tabla, todas las reacciones adversas se enumeran por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$);

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$);

Rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$);

Muy rara ($< 1/10.000$);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Candidiasis oral y vaginal.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitemia.
	Poco frecuente	Agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia eosinofilia.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Anafilaxia (ver secciones 4.3 y 4.4), angioedema.
Trastornos psiquiátricos	Raro	Delirio.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea.
	Poco frecuente	Parestesia.
	Raro	Convulsiones (ver sección 4.4).
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas.
	Poco frecuente	Colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4).
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de deshidrogenasa láctica sanguínea.
	Poco frecuente	Aumento de la bilirrubina sanguínea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Picazón, prurito.
	Poco frecuente	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme (ver sección 4.4), urticaria.
	No conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática a generalizada aguda (ver sección 4.4).
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Aumento de la creatinina en sangre, Aumento de urea sanguínea.
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	Frecuentes	Inflamación, dolor.
	Poco frecuente	Tromboflebitis, dolor en el lugar de inyección.

Población pediátrica

Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión está autorizado para niños mayores de 3 meses. No hay evidencia de un mayor riesgo de una reacción adversa al medicamento en niños, en base a los limitados datos disponibles. Todas las notificaciones recibidas fueron consistentes con los efectos observados en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversa

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe o a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130.

4.9. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, carbapenems. Código ATC: J01DH02

Mecanismo de acción

El meropenem ejerce su actividad bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas mediante la unión a proteínas de unión a penicilina (PBPs).

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

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 carbapenems.

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.

Puntos de corte

A continuación, se indican los puntos de corte clínicos para la determinación de la CIM según el EUCAST ("European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing")

Puntos de cortes clínicos de la CIM para meropenem según el EUCAST (11-02-2013, v 3.1)

Organismo	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (además de meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas spp.</i> (además de meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp.</i> (meningitis)	≤ 2	> 2

<i>Acinetobacter spp.</i> (además de meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp.</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus spp.</i>	Nota ¹	Nota ¹
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	Nota ²	Nota ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (además de meningitis)	≤ 2	> 2
Neumonía por <i>Streptococcus</i> (meningitis)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Streptococcus</i> del grupo Viridans	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (además de meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤ 0.25	> 0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	0.25	0.25
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 1	> 1
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0.03	> 0.03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0.125	> 0.125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0.125	> 0.125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> y orina	≤ 0.25	> 0.25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0.03	> 0.03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio spp.</i>	≤ 0.5	> 0.5
Especies de bacilos	≤ 0.25	> 0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Puntos de interrupción no relacionados con especies	≤ 2	> 8

¹ La sensibilidad de estafilococos a carbapenemes se deriva de la sensibilidad a la cefoxitina

² La susceptibilidad de los estreptococos de los grupos A, B, C y G a los carbapenémicos se deriva a la sensibilidad a la bencilpenicilina.

³ Las cepas aisladas no sensibles son raras o no se han notificado todavía. Se deben repetir las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de tales cepas aisladas y enviarlas a un laboratorio de referencia si se confirma el resultado

⁴ Los puntos de cortes para infecciones sistémicas graves por *N. meningitidis* (meningitis con o sin septicemia) se han determinado solo para meropenem.

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

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

Especies frecuentemente sensible

Aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecalis [§]

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina) [£]

Especies de *Staphylococcus* (susceptibles a meticilina), incluido *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupo B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobios Gram-negativas

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 Gram-positivos

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
 Especies de *Peptostreptococcus* (incluidos *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobios Gram-negativas

Bacteroides caccae
 Grupo *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobias Gram-negativas

Especies de *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organismos inherentemente resistentes

Aerobias Gram-negativas

Stenotrophomonas maltophilia
 Especies de *Legionella*

Otros microorganismos

Chlamydomydia pneumoniae
Chlamydomydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Especies que muestran sensibilidad natural intermedia.

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

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

Muermo (enfermedad infecciosa equina transmisible a humanos) y melioidosis: El uso de meropenem en humanos se basa en datos de sensibilidad in vitro a *B. mallei* y *B. pseudomallei* en datos limitados en humanos. El médico prescriptor debe referirse a documentos consensuados nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento de muermo y melioidosis.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

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, 1.000 y 2.000 mg en perfusión durante 30 minutos, dan unos valores de C_{max} 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_{max} 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 de 12 pacientes a los que se les administró meropenem 1000 mg cada 8 horas después de la cirugía para infecciones intraabdominales mostró una C_{máx} y una vida media comparables a las de sujetos normales, pero un

mayor volumen de distribución (27 l).

Distribución

La unión promedio de meropenem a las proteínas plasmáticas fue aproximadamente del 2% y fue independiente de la concentración. Después de 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 y biotransformación

Meropenem se metaboliza mediante por hidrólisis del anillo betalactámico generando un metabolito microbiológicamente inactivo. *In vitro*, el meropenem muestra una susceptibilidad reducida a la hidrólisis por la deshidropeptidasa I humana (DHP-I) en comparación con el imipenem y no es necesario coadministrar un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación

Meropenem se excreta principalmente sin cambios por 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 (ver sección 4.2.).

Meropenem se elimina mediante hemodiálisis y el aclaramiento durante la hemodiálisis es aproximadamente 4 veces mayor 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.

Población pediátrica

En niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de $C_{máx}$ aproximados a aquellos en adultos tras dosis de 500, 1.000 y 2.000 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 $t_{1/2}$ 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 antiinfeccioso 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.

Anciano

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 (ver sección 4.2).

5.3. Datos Preclínicos sobre Seguridad

Los estudios en animales indican que el meropenem es bien tolerado por el riñón. La evidencia histológica del daño tubular renal se observó en ratones y perros solamente a dosis de 2.000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones y en monos a 500 mg/kg en un estudio a 7 días.

Meropenem se tolera generalmente de forma adecuada por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores a dosis por encima de 1.000 mg/kg.

La DL₅₀ IV de meropenem en roedores es superior a 2.000 mg/kg.

En estudios a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, se observaron únicamente efectos menores, incluyendo una disminución en los parámetros de los hematíes en perros.

En los estudios en ratas hasta 750 mg/kg y en monos hasta 360 mg/kg, no existió evidencia de potencial mutagénico en una batería convencional de test, ni tampoco toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico.

No hubo evidencia de aumento de sensibilidad a meropenem en animales jóvenes en comparación con los adultos. La formulación intravenosa se toleró satisfactoriamente en los estudios con animales.

En los estudios en animales, el único metabolito de meropenem presentó un perfil similar de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de Excipiente**

Carbonato de sodio

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 4.2.

6.3. Tiempo de vida útil

36 meses

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Otras consideraciones

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Después de abrir el envase, proceder a la dilución y administrar el producto inmediatamente.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón por 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50 y 100 viales de vidrio tipo I Incoloro con tapón elastomérico de bromobutilo gris y sello de aluminio con disco de polipropileno violeta, con bandeja de PET incoloro.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y otras ManipulacionesIntravenosa:

Para emplear Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión en vía intravenosa en bolus se debe reconstituir con agua estéril para inyección

Perfusión intravenosa:

Los viales para perfusión intravenosa de Meropenem 500 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión se pueden reconstituir directamente con soluciones para perfusión de 9 mg/mL de cloruro sódico (0.9 %) o de 50 mg/mL de dextrosa (5 %)

Cada vial es solo para un único uso.

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas.

La solución se debe agitar antes de utilizar.

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este; caso contrario, consulte a su médico o farmacéutico.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **Qilu Antibiotics Pharmaceutical Co., Ltd. – China.**
Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

Octubre, 2024