MERONEM™ IV 1g
(Meropenem trihidrato)
Polvo para Solución inyectable y para perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MERONEM IV 1 g Polvo para solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de MERONEM IV 1 g contiene meropenem trihidrato equivalente a 1 g de meropenem anhidro.

Excipientes con efecto conocido:
Cada vial de 1 g de MERONEM IV 1 g contiene 208 mg de carbonato de sodio anhidro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

MERONEM IV está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses (ver secciones 5.4 y 6.1):

- Neumonía severa, incluida neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infecciones complicadas intraabdominales.
- Infecciones intra- y posparto.
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.
- Meningitis bacteriana aguda.

MERONEM IV puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente, o bien que se sospecha que está asociada con ellas.

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

5.2 Posología y forma de administración

Posología

Las tablas a continuación aportan recomendaciones generales de dosificación.

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

Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como las infecciones que se deben a especies bacterianas menos susceptibles (p. ej., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.), o infecciones muy severas, 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 que será administrada cada 8 horas
Neumonía severa, incluida neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intraabdominales	500 mg o 1 g
Infecciones intra- y posparto	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	1 g

Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver las secciones 7.2, 7.3 y 7.6).

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 g en adultos mediante inyección intravenosa en bolo.

Insuficiencia renal
En adultos y adolescentes con depuración 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.

Depuración de creatinina (mL/min)	**Dosis** (basada en un rango de dosis "unitaria" 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 dosis unitaria	cada 12 horas
<10	mitad de una dosis unitaria	cada 24 horas

Meropenem 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 ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.4).

Dosis en pacientes geriátricos
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal o con valores de depuración 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 6.2).

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 que será administrada cada 8 horas
Neumonía severa, incluida neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas de vías urinarias	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas intraabdominales	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

Niños con un peso superior a 50 kg
Se debe administrar la dosis para adultos.

No existe experiencia en niños con insuficiencia renal.

Método de administración

Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 7.2, 7.3 y 7.6). Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante un bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolo.

Para instrucciones sobre reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 7.6.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 7.1.
Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.
Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas).

5.4 Advertencias y precauciones especiales de administración

En la selección de meropenem para tratar a un paciente, se debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano carbapenémico basándose en factores tales como la severidad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de selección de bacterias resistentes a carbapenem.

Resistencia a *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*
La resistencia a carbapenems de *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter* spp. varía en la Unión Europea. Se aconseja a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia local de resistencia en estas bacterias a carbapenems.

Reacciones de hipersensibilidad
Como con todos los antibióticos betalactámicos, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente mortales (ver secciones 5.3 y 5.8).

Los pacientes con historial de hipersensibilidad a los carbapenems, 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 severa, se debe interrumpir la administración del medicamento y tomar las medidas adecuadas. Se reportaron reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés), tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés), Síndrome de reacción al fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), eritema multiforme (EM) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés), en pacientes que recibieron MERONEM IV (véase la sección 5.8). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe suspender meropenem inmediatamente y se debe considerar 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, que puede oscilar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de meropenem (ver sección 5.8). 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 carbapenems, incluido meropenem, se han notificado con poca frecuencia convulsiones (ver sección 5.8).

Monitoreo de la función hepática
Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis), durante el tratamiento con meropenem debe monitorearse la función hepática de manera minuciosa (ver sección 5.8).

Administración en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, se debe monitorear la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No es necesario el ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs)
Durante el tratamiento con meropenem puede realizarse una prueba de Coombs positiva, directa o indirecta.

Administración concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida
No se recomienda la administración concomitante de meropenem y ácido valproico/valproato de sodio/valpromida (ver sección 5.5).

MERONEM IV contiene sodio.

MERONEM IV 1 g: Este medicamento contiene 90 mg de sodio por vial de 1 g, equivalente al 4.5% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

5.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Probenecid compite 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 sobre la base de este mecanismo.

Se han notificado descensos de los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se ha coadministrado con agentes carbapenémicos, lo que da lugar en unos dos días a una disminución de un 60%-100% en los niveles de dicho ácido. Debido al rápido inicio y al grado del descenso, la coadministración de ácido valproico/valproato de sodio/valpromida con agentes carbapenémicos no se considera manejable, y por tanto debe evitarse (ver sección 5.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Se han recibido numerosas notificaciones de aumentos de los efectos anticoagulantes de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluida warfarina, en pacientes que han recibido agentes antibacterianos en forma concomitante. 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 de la INR (Relación normalizada internacional). Se recomienda monitorear frecuentemente la INR durante y justo al terminar la coadministración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales.

Población pediátrica
Se han realizado estudios de interacción solamente en adultos.

5.6 Embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos suficientes, o bien 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 6.3).

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

Lactancia
Se ha informado que pequeñas cantidades de meropenem se excretan en la leche humana. Meropenem no debe administrarse a mujeres en período de lactancia, a menos que el posible beneficio para la madre justifique el posible riesgo para el bebé.

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir u operar máquinas, se debe tener en cuenta que se han informado efectos como dolor de cabeza, parestesia y convulsiones en el caso de meropenem.

5.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En una revisión de 4872 pacientes con 5026 exposiciones a tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con meropenem comunicadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3%), erupción (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1%). Los eventos adversos de laboratorio relacionados con meropenem comunicados más frecuentemente fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de las enzimas hepáticas (1,5%-4,3%).

Riesgo tabulado de reacciones adversas
En la siguiente tabla se recogen todas las reacciones adversas ordenadas por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100 a <1/10); poco comunes (≥1/1000 a <1/100); poco frecuentes (≥1/10.000 a <1/1000); muy poco frecuentes (<1/10.000) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Poco comunes	candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Comunes	trombocitemia
	Poco comunes	agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunitario	Poco comunes	anafilaxis (ver secciones 5.3 y 5.4), angioedema
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	delirio
Trastornos del sistema nervioso	Comunes	cefalea
	Poco comunes	parestesia

	Poco frecuentes	convulsiones (ver sección 5.4)
Trastornos gastrointestinales	Comunes	diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas
	Poco comunes	colitis asociada a antibióticos (ver sección 5.4).
Trastornos hepatobiliares	Comunes	aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de deshidrogenasa láctica en la sangre
	Poco comunes	aumento de bilirrubina en la sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Comunes	erupción, prurito
	Poco comunes	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme (ver sección 5.4), urticaria
	Desconocida	reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática aguda generalizada (ver sección 5.4)
Trastornos renales y urinarios	Poco comunes	aumento de creatinina en la sangre, aumento de urea en la sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Comunes	inflamación, dolor
	Poco comunes	tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección

Población pediátrica
MERONEM IV está autorizado para niños mayores de 3 meses. No existe evidencia de un mayor riesgo de una reacción adversa al medicamento en niños según los datos limitados disponibles. Todos los informes fueron coherentes con los eventos observados en la población adulta.

Notificación de sospecha de reacciones adversas
Es importante informar sobre las reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechosas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe a través del formato correspondiente.

5.9 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 5.2. La experiencia poscomercialización limitada indica que, si se producen reacciones adversas tras una sobredosis, estas son consecuentes con el perfil de reacciones adversas descrito en la sección 5.8, son generalmente leves en cuanto a gravedad y desaparecen con la suspensión o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

En pacientes con función renal normal, se producirá una rápida eliminación renal.

La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, carbapenems, 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, mediante enlaces a las proteínas de unión a penicilina (PBP).

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica (FC/FD)

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 Gramnegativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) la reducción de la afinidad de las PBP objetivo, (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 debido a bacterias resistentes a carbapenem.

No hay resistencia cruzada basada en el objetivo 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 en cuestión 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 Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST).

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

Organismo	Susceptible (S) (mg/L)	Resistente (R) (mg/L)
Enterobacteriaceae	≤2	>8
Pseudomonas spp.	≤2	>8
Acinetobacter spp.	≤2	>8
Streptococcus grupos A, B, C, G	Nota 6	Nota 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤2	>2
Estreptococos grupo *viridans*[2]	≤2	>2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp	Nota 3	Nota 3
Haemophilus influenzae[1, 2] y *Moraxella catarrhalis*[2]	≤2	>2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤0,25	>0,25
Anaerobios Gram-positivos excepto *Clostridium difficile*	≤2	>8
Anaerobios Gram-negativos	≤2	>8
Listeria monocytogenes	≤0,25	>0,25
Puntos de corte no asociados a especies[5]	≤2	>8

[1] Los puntos de corte de Meropenem para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en meningitis son 0,25 mg/L (Susceptible) y 1 mg/L (Resistente).

[2] Los aislados con valores de CIM por encima del punto de corte susceptibles son muy poco frecuentes o no se han notificado todavía. Se deben repetir las pruebas de identificación y susceptibilidad antimicrobiana de tales aislados y enviarlas a un laboratorio de referencia si se confirma el resultado. Los aislados confirmados con valores de CIM por encima del punto de corte de resistencia actual, deben notificarse como resistentes hasta que haya evidencia acerca de la respuesta clínica.

[3] La susceptibilidad de estafilococos a carbapenems se deriva de la susceptibilidad a cefoxitina.

[4] Los puntos de corte se refieren solo a meningitis.

[5] Los puntos de corte no asociados a especies han sido determinados a partir de datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Se emplean solamente para organismos que no tienen puntos de corte específicos. Los puntos de corte no asociados a especies se basan en las siguientes dosis: los puntos de corte de EUCAST se aplican para meropenem 1000 mg 3 veces al día administrado por vía

intravenosa durante 30 minutos como la dosis más baja. La dosis de 2 g 3 veces al día se consideró para infecciones severas y en el ajuste del punto de corte I/R.
[6] La susceptibilidad betalactámica de los grupos A, B, C y G de estreptococos deriva de la susceptibilidad a penicilina.
-- = No se recomiendan pruebas de susceptibilidad ya que la especie es un objetivo limitado para el tratamiento con el medicamento. Es posible que los aislados se informen como R sin una prueba previa.

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 severas. 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 susceptibles

Aerobios Gram-positivos
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (susceptible a meticilina)[£]
Especies de *Staphylococcus* (susceptible a meticilina) incluido *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Grupo B)
Grupo de *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus, y S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobios Gram-negativos
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-negativos
Bacteroides caccae
Grupo de *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios Gram-positivos
Enterococcus faecium[$†]

Aerobios Gram-negativos
Especies de *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organismos inherentemente resistentes

Aerobios Gramnegativos
Stenotrophomonas maltophilia
Especies de *Legionella*

Otros microorganismos
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[$]Especies que muestran susceptibilidad natural intermedia
[£]Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a meropenem
[†]Tasa de resistencia ≥50% en uno o más de los países de la UE.

Muermo y melioidosis: la administración de meropenem en humanos se basa en los datos de susceptibilidad de *B. mallei* y *B. pseudomallei in vitro* y en los datos limitados en humanos. Los médicos tratantes deben consultar los documentos consensuados nacionales y/o internacionales con respecto al tratamiento de muermo y melioidosis.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos la media de la vida media plasmática es de aproximadamente 1 hora; el volumen medio de distribución es de aproximadamente 0,25 L/kg (11 L-27 L) y la depuración media es de 287 mL/min a 250 mg, la que cae a 205 mL/min a 2 g. Las dosis de 500, 1000 y 2000 mg en perfusión durante 30 minutos arrojan unos valores de Cmáx media de aproximadamente 23, 49 y 115 µg/mL respectivamente, y los valores correspondientes del ABC fueron de 39,3, 62,3 y 153 µg.h/mL. Los valores de Cmáx después de la perfusión durante 5 minutos son de 52 y 112 µg/mL tras dosis de 500 y 1000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a sujetos con función renal normal, no hay acumulación de meropenem.

Un estudio en 12 pacientes a los que se les administró 1000 mg de meropenem cada 8 horas después de la cirugía para infecciones intraabdominales mostró una Cmáx y vida media comparables a sujetos 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 manera adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales, que incluyen pulmones, secreciones bronquiales, bilis, líquido cefalorraquídeo, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculos y exudados peritoneales.

Biotransformación
Meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo betalactámico, lo que genera un metabolito microbiológicamente inactivo. In vitro, meropenem muestra una susceptibilidad 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. La depuración renal determinada y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal
Una insuficiencia renal da lugar a un ABC en plasma mayor y una vida media más prolongada para meropenem. Existieron aumentos del ABC de 2,4 veces en pacientes con una insuficiencia moderada (CrCL 33-74 mL/min), de 5 veces en una insuficiencia severa (CrCL 4-23 mL/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL <2 mL/min), en comparación con sujetos sanos (CrCL >80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal, el ABC

del metabolito con el anillo abierto microbiológicamente inactivo aumentó también considerablemente. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (ver sección 5.2).

Meropenem se elimina por hemodiálisis, y la depuración es 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
Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas frente a sujetos 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 de la depuración depende de la creatinina y la edad.

Población pediátrica
En lactantes y niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de Cmáx aproximados a aquellos en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consistente entre las dosis y las vidas medias similar a aquellas observadas en los adultos, en todos salvo en los sujetos más jóvenes (<6 meses t1/2 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 vida media 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.

Geriatría
Los estudios de farmacocinética en sujetos sanos de edad avanzada (65-80 años) han mostrado una reducción de la depuración plasmática, que corresponde con una reducción de la depuración de creatinina asociada a la edad, y una reducción menor de la eliminación no renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a severa (ver sección 5.2)

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios en animales indican que meropenem se tolera adecuadamente por el riñón. La evidencia histológica del daño tubular renal se observó en ratones y perros solamente con dosis de 2000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones y en monos con 500 mg/kg en un estudio de 7 días.

Meropenem se tolera generalmente en forma adecuada por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores con dosis por encima de 1000 mg/kg.

La DL_{50} IV de meropenem en roedores es superior a 2000 mg/kg.

En estudios con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, se observaron únicamente efectos menores, incluida 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 análisis, ni tampoco toxicidad reproductiva, incluso 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.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio anhidro.

7.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 7.6.

7.3 Tiempo de vida útil

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

Tras la reconstitución:

Solución para Inyección Intravenosa en Bolo
La solución para inyección en bolo se prepara disolviendo el medicamento en agua para inyección, hasta completar una concentración final de 50 mg/mL. Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de la solución preparada para inyección en bolo es de 16 horas en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C).

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

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

Solución para Perfusión Intravenosa
La solución para perfusión intravenosa se prepara disolviendo el medicamento en una solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9%, o en una solución para perfusión de dextrosa al 5%, hasta completar una concentración final de 1 a 20 mg/mL.
Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de la solución para perfusión preparada con la solución de cloruro sódico al 0,9% es de 24 horas en condiciones de refrigeración (2°C a 8ºC).

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

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

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

7.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
No congelar la solución reconstituida.
Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, ver sección 7.3.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 01 y 10 viales de 30 mL de vidrio Tipo I incoloro con tapón (goma de halobutilo de color gris con un precinto de aluminio).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

7.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inyección
Para emplear meropenem en inyección intravenosa en bolo 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 al 0,9% o de dextrosa al 5%.

Cada vial es sólo para un único uso.

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

La solución se debe agitar antes de utilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

LLD_Per_UK_08Aug2019_v3