

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Penemcira®
Meropenem
Solución
500 mg y 1 g
Inyectable
Intravenoso

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Penemcira®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Meropenem

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución (inyectable)

Cada frasco ampula de 500 mg con polvo
contiene:

Meropenem trihidratado equivalente a:
Meropenem 500mg
Excipiente cs

Cada frasco ampula de 1 g con polvo
contiene:

Meropenem trihidratado equivalente a:
Meropenem 1 g
Excipiente cs

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

- Neumonía grave, incluyendo neumonía asociada al ventilador y neumonía nosocomial.
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística.
- Infecciones complicadas en el tracto urinario
- Infecciones complicadas intra-abdominales
- Infecciones durante y después del parto
- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando
- Meningitis bacteriana aguda

Meropenem está indicado en el tratamiento de pacientes con bacteremia que ocurre asociada con o se sospecha asociada con, cualquiera de las infecciones arriba mencionadas.

Meropenem puede utilizarse para el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se atribuye a una infección bacteriana.

Es necesario tomar en cuenta los lineamientos oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

En los sujetos sanos, la vida media en el plasma es de aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución es de aproximadamente 0.25 L/Kg (11-27 L) y la depuración promedio es de 287 mL/min a 250 mg, cayendo a 205 mL/min a 2 g. Las dosis de 500, 1,000 y 2,000 mg administradas por infusión durante 30 minutos presentan valores promedio de C_{max} (Concentración máxima, por sus siglas en inglés C_{max}) de aproximadamente 23, 49 y 115 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente, lo cual corresponde a los valores del AUC (Área Bajo la Curva, por sus siglas en inglés AUC) de 39.3, 62.3 y 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Después de la infusión con duración de 5 minutos, los valores C_{max} son de 52 y 112 $\mu\text{g/mL}$ después de las dosis de 500 y 1,000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples durante 8 horas a sujetos con función renal normal, no ocurre acumulación de meropenem.

Un estudio de 12 pacientes que recibieron meropenem de 1,000 mg cada 8 horas, después de una cirugía por infecciones intraabdominales, mostró niveles de C_{max} y vida media comparables a los sujetos sanos, pero con un mayor volumen de distribución (27 L).

Distribución

El promedio de la unión a proteínas plasmáticas de meropenem fue de aproximadamente 2% y no dependió de la concentración. Después de una administración rápida (5 minutos o menos), la farmacocinética es biexponencial, pero es mucho menos evidente después de 30 minutos de infusión. Se ha demostrado que meropenem penetra de forma adecuada en los fluidos y tejidos corporales: incluyendo pulmón, secreciones bronquiales, bilis, fluido cerebroespinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Metabolismo

Meropenem se metaboliza por medio de hidrólisis del anillo betalactámico, generando un metabolito microbiológicamente inactivo. *In vitro*, meropenem muestra una sensibilidad reducida a la hidrólisis por medio de la dehidropeptidasa-I humana (DHP-I) en comparación con imipenem, y no se requiere la administración conjunta de un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación

Meropenem se excreta principalmente a través de los riñones; aproximadamente 70% (50-75%) de la dosis se excreta sin cambios en un periodo de 12 horas. Un 28% adicional se recupera como metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo un 2% de la dosis, aproximadamente. La medición de la eliminación renal y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal

Una insuficiencia renal da lugar a una mayor AUC (Área bajo la curva, por sus siglas en inglés AUC) plasmática y a una vida media más prolongada de meropenem. Se presentaron incrementos de 2.4 veces el AUC en pacientes con insuficiencia moderada (CrCL 33-74 mL/min) (Depuración de creatinina, por sus siglas en Inglés CrCL), de 5 veces con 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 microbiológicamente inactivo de anillo abierto también aumentó considerablemente. Se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

Meropenem se elimina por medio de hemodiálisis, siendo aproximadamente 4 veces mayor que en pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática

Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica no mostró efectos de la enfermedad hepática en la farmacocinética de meropenem, después de dosis repetidas.

Pacientes Adultos

En los estudios farmacocinéticos realizados en los pacientes, no se han observado diferencias farmacocinéticas importantes en comparación con los sujetos sanos con una función renal equivalente. Un modelo poblacional desarrollado a partir de los datos de 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía mostró una dependencia del volumen central en el peso y de la depuración en la depuración de creatinina y la edad.

Pediatría

En infantes y niños con infección, la farmacocinética con dosis de 10, 20 y 40 mg/Kg mostró valores de C_{max} que se aproximan a los valores en los adultos, después de administrar dosis de 500, 1,000 y 2,000 mg, respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consistente entre las dosis y las vidas medias similares a las observadas en los adultos, excepto en los individuos más jóvenes (<6 meses $t_{1/2}$ =1.6 horas). Los valores promedio de eliminación de meropenem fueron de 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 60% de la dosis se excreta en la orina durante las siguientes 12 horas como meropenem, con un 12% adicional como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis son aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos concurrentes, aunque hay una variabilidad interindividual significativa.

La farmacocinética de meropenem en neonatos que necesitan tratamiento contra la infección 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 PK de la población mostró que un régimen de dosificación de 20 mg/Kg cada 8 horas alcanzó un 60% T>MIC para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos que llegaron a término.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios de farmacocinética en individuos sanos de edad avanzada (65-80 años) han mostrado una reducción en la eliminación plasmática, que se relaciona con una reducción en la eliminación de la creatinina asociada a la edad y una menor reducción en la depuración no renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de administración sistémica, carbapenemes, código ATC: J01DH02.

Mecanismo de acción

Meropenem ejerce su acción bactericida al inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

Al igual que con otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima, por sus siglas en inglés MIC) (T>MIC) es la mejor correlación con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró

actividad cuando las concentraciones plasmáticas excedieron la CIM de los organismos infectantes en aproximadamente el 40% del intervalo de dosificación. Este nivel no se ha establecido clínicamente..

Mecanismo de Resistencia

La resistencia bacteriana a meropenem puede presentarse como resultado de: (1) la disminución 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 PBP, (3) el aumento de la expresión de los componentes de la bomba de eflujo y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenemes.

En la Unión Europea se ha reportado la existencia de grupos localizados de infecciones debido a bacterias resistentes a los carbapenemes.

No hay resistencia cruzada basados en los niveles blanco entre meropenem y los agentes de las clases de quinolona, aminoglucósido, 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 una o varias bombas de eflujo.

Puntos de corte

A continuación, se muestran los puntos de corte del Comité Europeo de Evaluación de la Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST).

Puntos de corte clínicos MIC del EUCAST para meropenem (2013-02-11, v. 3.1)

Organismo	Susceptible (S) (mg/L)	Resistente (R) (mg/L)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>8
Especies de <i>Pseudomonas</i>	≤2	>8
Especies de <i>Acinetobacter</i>	≤2	>8
Grupos de <i>Streptococcus</i> A, B, C y G	nota 6	nota 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤2	>2
<i>Estreptococi</i> del grupo <i>Viridans</i> ²	≤2	>2
Especies de <i>Enterococcus</i>	--	--
Especies de <i>Staphylococcus</i>	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 las especies ⁵	≤2	>8

¹ Los puntos de corte de meropenem para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en la meningitis son de 0.25 mg/L (Susceptibles) y 1 mg/L (Resistentes).

² Los aislados con valores de CIM superiores al valor crítico de susceptibilidad son muy raros o todavía no se han informado. Es necesario repetir la identificación y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de cada uno de los aislados y, si se confirma el resultado, el aislado se debe enviar a un laboratorio de referencia. Hasta que haya evidencia de la respuesta clínica en aislados confirmados con valores de CIM por sobre el punto de corte de resistencia actual, estos se deben informar como resistentes.

³ La susceptibilidad de los estafilococos a los carbapenemes se infiere a partir de la susceptibilidad a la cefoxitina.

⁴ Los puntos de corte se relacionan solamente con meningitis.

⁵ Se han determinado puntos de corte no relacionados con las especies utilizando los datos de PK/PD, los que son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Solamente se utilizan en microorganismos que no poseen puntos de corte específicos. Los puntos de corte no relacionados con las especies están basados en las siguientes posologías: Los puntos de corte de EUCAST se aplican a meropenem 1,000 mg x 3 al día administrado por vía intravenosa en 30 minutos como la dosis más baja. Se consideró la posología de 2 g x 3 al día para las infecciones severas y en el ajuste del valor crítico de I/R.

⁶ La susceptibilidad a betalactámicos de los grupos de streptococcus A, B, C y G se infiere a partir de la susceptibilidad a la penicilina.

-- = No se recomienda el análisis de susceptibilidad, ya que la especie es un objetivo poco importante del tratamiento con el medicamento. Los aislados se pueden informar como R sin ningún análisis previo.

Para las especies seleccionadas, la prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, y es deseable una información local sobre dicha resistencia, en particular cuando se tratan infecciones graves. Según se requiera, deberá buscarse 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 los lineamientos terapéuticos.

Especies sensibles comunes:

Aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina)[£]

Especies de *Staphylococcus* (sensible a la meticilina) incluyendo *Staphylococcus epidermoides*

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* (incluyendo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobios Gram-negativos

Bacteroides caccae
Grupo de *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

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

Aerobios Gram-positivos

*Enterococcus faecium*st

Aerobios Gram-negativos

Especies de *Actinobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organismos intrínsecamente resistentes:

Aerobios Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia
Especies de *Legionella*

Otros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Especies que muestran sensibilidad intermedia

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

† Índice de resistencia ≥ 50% en uno o más países de la EU.

Muermo (enfermedad producida por *Bulcorderia mallei*) y melioidosis: La administración de meropenem en humanos está basada en los datos de susceptibilidad *in vitro* de *B. mallei* y *B. pseudomallei* y en datos

limitados en humanos. Los médicos tratantes deben consultar documentos de consenso nacionales y/o internacionales con respecto al tratamiento del muermo y la melioidosis.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a cualquiera de los otros agentes antibacterianos carbapenémicos.

Hipersensibilidad severa (por ejemplo reacción anafiláctica o reacción severa en la piel) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámicos (por ejemplo penicilinas o cefalosporinas).

7. PRECAUCIONES GENERALES

La selección de meropenem para el tratamiento de un paciente de manera individual debe tomar en cuenta la pertinencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenémico, basándose en factores como la severidad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes al carbapenem.

Resistencia de las especies de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*

La resistencia a los penemes de las especies de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* varía en toda la Unión Europea. Se recomienda a los prescriptores que tomen en cuenta la prevalencia local de la resistencia de estas bacterias a los penemes.

Reacciones de Hipersensibilidad

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

Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenemes, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles al meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, es necesario realizar un estudio cuidadoso sobre los antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Las reacciones adversas cutáneas severas (SCAR), como el síndrome de Stevens Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), la reacción farmacológica con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), el eritema multiforme (EM) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) se informó en pacientes que recibieron PENEMCIRA IV (ver Reacciones secundarias y adversas). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar el meropenem inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Colitis Asociada a los Antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, se han reportado casos de colitis y colitis pseudomembranosa asociados al antibiótico, cuya gravedad puede ser leve o llegar a ser mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de meropenem. En caso de *Clostridium difficile* deberá considerarse la interrupción de la terapia con meropenem y la administración de un tratamiento específico.

No deberán administrarse productos farmacéuticos que inhiban el peristaltismo.

Convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones durante el tratamiento con carbapenemes, incluyendo meropenem.

Monitoreo de la Función Hepática

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis), la función hepática deberá monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento con meropenem.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, deberá monitorearse la función hepática en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No se requieren ajustes de la dosis.

Seroconversión de Prueba Directa de Antiglobulinas (Prueba de Coombs)

Durante el tratamiento con meropenem, es posible desarrollar una prueba de Coombs directa o indirecta que resulte positiva.

Administración Concomitante con Valproato Sódico/Ácido Valproico/Valpromida

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico, valproato de sodio o valpromida.

Población Pediátrica

Meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses de edad. Con base en los escasos datos disponibles, no existe evidencia de un riesgo mayor de alguna reacción adversa al medicamento en niños. Todos los informes recibidos eran coherentes con los eventos observados en la población adulta.

Meropenem contiene sodio.

El polvo para solución inyectable o infusión meropenem Hospira (Penemcira®) 500 mg contiene aproximadamente 2.0 mEq de sodio por frasco ampola; el polvo para solución inyectable o infusión meropenem (Penemcira®) 1 g contiene aproximadamente 4.0 mEq de sodio por frasco ampola; esto debe tomarse en cuenta para los pacientes que tienen una dieta baja en sodio.

Efectos en la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

No se han realizado estudios con respecto a los efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. Sin embargo, al conducir u operar maquinaria, se debe considerar que se ha informado dolor de cabeza, parestesia y convulsiones con meropenem.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Existen datos insuficientes o limitados acerca del uso de meropenem en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos relacionados con la toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si meropenem se excreta en la leche materna humana. Es posible detectar meropenem en concentraciones muy bajas en la leche materna animal. Deberá decidirse entre interrumpir la lactancia e interrumpir o evitar el tratamiento con meropenem, tomando en cuenta el beneficio de la terapia para la mujer

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del Perfil de Seguridad

Pfizer México

LLD_Mex_AZ CDS_10Ene2018_v1

En una revisión de 4,872 pacientes con 5,026 exposiciones al tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con meropenem que se reportaron con más frecuencia fueron diarrea (2.3%), erupción cutánea (1.4%), náusea y vómito (1.4%) e inflamación en el sitio de inyección (1.1 %). Los eventos adversos de laboratorio relacionados con meropenem que se reportaron con más frecuencia fueron trombocitosis (1.6%) y aumento de enzimas hepáticas (1.5 - 4.3%).

Riesgo Tabulado de Reacciones Adversas

En la siguiente tabla, se presentan todas las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas y por frecuencia: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara vez ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara vez ($< 1/10,000$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos no deseados en orden decreciente de gravedad.

Clase de órganos por sistema	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Poco común	Candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Trombocitemia
	Poco común	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario	Poco común	Angioedema, anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
	Poco común	Parestesias
	Raro	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Común	Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
	Poco común	Colitis asociada a los antibióticos
Trastornos hepatobiliares	Común	Aumento de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de deshidrogenasa láctica en sangre
	Poco común	Incremento de bilirrubina en sangre
Trastornos en la piel o del tejido subcutáneo	Común	Erupción cutánea, prurito
	Poco común	Urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	Desconocida	Reacciones del medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Poco común	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Común	Inflamación, dolor
	Poco común	Tromboflebitis, dolor en el sitio de inyección

Población Pediátrica

Meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses de edad. Con base en los escasos datos disponibles, no existe evidencia de un riesgo mayor de alguna reacción adversa al medicamento en niños. Todos los informes recibidos eran coherentes con los eventos observados en la población adulta.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios específicos de interacción del producto farmacéutico, excepto las realizadas con Probenecid, el cual compite con meropenem en la secreción tubular activa y, por lo tanto, inhibe su excreción renal, con lo cual aumenta la vida media de la eliminación y la concentración plasmática de meropenem. Es necesario tener precaución si se administra probenecid junto con meropenem.

No se ha estudiado el efecto potencial de meropenem en la unión a proteínas de otros productos farmacéuticos o en el metabolismo; sin embargo, la unión a proteínas es tan baja que no pueden esperarse interacciones con otros compuestos basándose en este mecanismo.

Se han reportado disminuciones en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se administra junto con agentes carbapenémicos, lo cual da lugar a una disminución del 60 - 100% de los niveles del ácido valproico en un periodo aproximado de dos días. Debido al rápido inicio y al grado de disminución, no se considera que es posible controlar la administración conjunta del ácido valproico/valproato sódico/valpromida con agentes de carbapenémicos y, por lo tanto, es necesario evitarla.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Se han presentado muchos reportes de aumentos en los efectos anticoagulantes de los agentes anticoagulantes que se administran vía oral, incluyendo warfarina, en pacientes que han recibido agentes antibacterianos de manera concomitante. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al incremento en la INR (Relación Internacional Normalizada, por sus siglas en inglés INR). Se debe monitorear con frecuencia la INR durante y justo después de administrar antibióticos junto con un agente anticoagulante.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han reportado: aumentos reversibles de los niveles séricos de bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica. También se han reportado disminución del tiempo de tromboplastina parcial, trombocitemia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia (incluyendo algunos casos de agranulocitosis) reversibles. En algunas personas, pueden aparecer resultados positivos en la prueba de Coombs directa o indirecta.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios en animales se observó que meropenem es bien tolerado por los riñones. En un estudio de 7 días de duración, se observó evidencia histológica de daño tubular renal en ratones y perros solamente, después de una o más administraciones con dosis de 2,000 mg/Kg y superiores, y en monos con dosis de 500 mg/Kg. La LD₅₀ IV en roedores es superior a 2,000 mg/Kg.

Meropenem en general es bien tolerado por el sistema nervioso central. En estudios de toxicidad aguda se observaron efectos en roedores con dosis superiores a 1,000 mg/Kg.

En estudios en perros con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, sólo se observaron efectos menores que incluían una disminución en los parámetros de los glóbulos rojos.

En los estudios en ratas de hasta 750 mg/Kg y en monos de hasta 360 mg/Kg, no se presentó evidencia de potencial mutagénico en una batería de pruebas convencional y tampoco se observó evidencia de toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico.

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

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las siguientes tablas proporcionan recomendaciones generales para la dosificación.

La dosis administrada de Meropenem y la duración del tratamiento deben tomar en cuenta el tipo de infección que se tratará, incluyendo su severidad 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, pueden ser lo más apropiado cuando se tratan algunos tipos de infecciones, como son las infecciones por *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Actinobacter* spp, o infecciones muy severas.

Se requiere atención adicional en la dosificación cuando se tratan pacientes con insuficiencia renal (ver más adelante).

Adultos y Adolescentes

Infección	Dosis que se administrará c/ 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía asociada al ventilador y neumonía nosocomial	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas en el tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intraabdominales	500 mg o 1 g
Infecciones durante y después del parto	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Control de pacientes con neutropenia febril	1 gr.

Meropenem generalmente se administra por medio de infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos.

Como alternativa, las dosis de hasta 1 g pueden administrarse por medio de inyección de bolo intravenoso con una duración de aproximadamente 5 minutos. Existen datos de seguridad limitados que respalden la administración de una dosis de 2 g en adultos por medio de inyección de bolo intravenoso.

Insuficiencia renal

La dosis para adultos y adolescentes debe ajustarse cuando la depuración de creatinina es inferior a 51 mL/min, tal como se muestra enseguida. Existen datos limitados para respaldar la aplicación de estos ajustes de la dosificación para una dosis unitaria de 2 g..

Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis (basada en el rango de dosis "unitaria" de 500 mg, 1 g o 2 g, - ver tabla anterior)	Frecuencia
26-50	una dosis unitaria	Cada 12 Horas
10-25	la mitad de una dosis unitaria	Cada 12 Horas
<10	la mitad de una dosis unitaria	Cada 24 Horas

Meropenem se depura mediante hemodiálisis y hemofiltración. La dosis necesaria se debe administrar una vez finalizado el ciclo de hemodiálisis.

No existen recomendaciones de dosis establecidas para pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosis en pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis para 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 de Edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en los niños menores de 3 meses de edad y aún no se identifica el régimen de dosificación óptimo. Sin embargo, los limitados datos farmacocinéticos sugieren que 20 mg/Kg cada 8 horas pueden ser un régimen apropiado.

Niños desde los 3 Meses hasta los 11 Años de Edad y con un Peso Corporal Máximo de 50 kg

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

Infección	Dosis que se administrará c/ 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía asociada al ventilador y neumonía nosocomial	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas en el tracto urinario	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas intraabdominales	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Control de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

Niños con más de 50 Kg de peso corporal

Debe administrarse la dosis para adultos.

No se cuenta con experiencia en niños con insuficiencia renal.

Meropenem generalmente se administra por medio de infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. Como alternativa, las dosis de meropenem de hasta 20 mg/Kg pueden administrarse por medio de bolo intravenoso con una duración de aproximadamente 5 minutos. Existen datos de seguridad limitados que respaldan la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños por medio de inyección de bolo intravenoso.

Precauciones especiales para la Administración

Inyección Intravenosa

Para utilizar meropenem como inyección en bolo intravenoso deberá reconstituirse con agua estéril para inyecciones (5 mL por 250 mg de meropenem). Las soluciones están listas para utilizarse cuando son transparentes e incoloras o de color amarillo pálido.

Infusión

Para utilizar meropenem como infusión intravenosa, los frascos ampola deben reconstituirse directamente con agua inyectable, o con cualquiera de las soluciones compatibles (ver tabla de diluyentes), y después realizar la dilución con la misma solución compatible.

Se recomienda utilizar soluciones recién preparadas de meropenem para la inyección y la infusión intravenosa, sin embargo, las soluciones reconstituidas mantienen la potencia cuando son almacenadas a temperatura ambiente (hasta 25°C) o en condiciones de refrigeración (2-8°C) de acuerdo a la tabla siguiente.

Diluyente Compatible	Estabilidad en Horas	
	25 °C	2 °C-8 °C
Solución para inyección preparada (50 mg/mL)		
Vial reconstituido con agua para inyección para inyección intravenosa directa	8	24
Soluciones para infusión preparadas (entre 1 y 20 mg/mL)		
Solución de cloruro de sodio al 0.9%	8	24
Solución de dextrosa al 5%	3	14
Solución de dextrosa al 10%	2	8
Solución de dextrosa al 5% con bicarbonato de sodio al 0.02%	2	18
Solución de cloruro de sodio al 0.9% con dextrosa al 5%	3	14
Solución de cloruro de sodio al 0.225% con dextrosa al 5%	3	18
Solución de cloruro de potasio al 0.15% con dextrosa al 5%	3	18
Manitol al 2.5%	4	20
Manitol al 10%	3	20

Cada frasco ampola debe utilizarse una sola vez.

Deben utilizarse las técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución.

La solución deberá agitarse antes de utilizarla.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Si no se ajusta la dosis, puede haber posibilidades de una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal. La limitada experiencia posterior a la comercialización indica que si se presentan reacciones adversas después de una sobredosis, éstas concuerdan con el perfil de reacciones adversas descrito en las reacciones secundarias y adversas, y en general tienen una severidad leve y se resuelven con la interrupción del medicamento o la reducción de la dosis. Deben considerarse los tratamientos sintomáticos.

En individuos con función renal normal, habrá una rápida eliminación renal. La hemodiálisis eliminará al meropenem y a su metabolito.

15. PRESENTACIONES

PENEMCIRA® se suministra en los siguientes formatos:

Pfizer México
LLD_Mex_AZ CDS_10Ene2018_v1

Meropenem 500 mg
Caja con 1 o 10 viales

Meropenem 1 g
Caja con 1 o 10 viales

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.
No congelar.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Las soluciones reconstituidas para inyección o infusión intravenosa deberán utilizarse de inmediato. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o infusión intravenosa no debe exceder de una hora.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

ANTIBIOTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, al correo MEX.AEReporting@pfizer.com y a la línea Pfizer 01800 401 2002

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V

Km 63 Carretera México – Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 518M2015 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415D0158

Fecha de aprobación: 15-Nov-2018

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera
Médico que revisó y aprobó:	Rafael Valdez
Fecha de Aprobación:	2/Octubre/2018
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	25-sep-2018
Referencia:	CDS 10-Ene-2018
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 7. PRECAUCIONES GENERALES.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Penemcira®
Meropenem
Solución
500 mg y 1 g
Inyectable
Intravenoso

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Penemcira®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Meropenem

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución (inyectable)

Cada frasco ampula de 500 mg con polvo
contiene:

Meropenem trihidratado equivalente a:
Meropenem 500mg
Excipiente cs

Cada frasco ampula de 1 g con polvo
contiene:

Meropenem trihidratado equivalente a:
Meropenem 1 g
Excipiente cs

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

- Neumonía grave, incluyendo neumonía asociada al ventilador y neumonía nosocomial.
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística.
- Infecciones complicadas en el tracto urinario
- Infecciones complicadas intra-abdominales
- Infecciones durante y después del parto
- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando
- Meningitis bacteriana aguda

Meropenem está indicado en el tratamiento de pacientes con bacteremia que ocurre asociada con o se sospecha asociada con, cualquiera de las infecciones arriba mencionadas.

Meropenem puede utilizarse para el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se atribuye a una infección bacteriana.

Es necesario tomar en cuenta los lineamientos oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a cualquiera de los otros agentes antibacterianos carbapenémicos.

Hipersensibilidad severa (por ejemplo reacción anafiláctica o reacción severa en la piel) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámicos (por ejemplo penicilinas o cefalosporinas).

6. PRECAUCIONES GENERALES

La selección de meropenem para el tratamiento de un paciente de manera individual debe tomar en cuenta la pertinencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenémico, basándose en factores como la severidad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes al carbapenem.

Resistencia de las especies de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*

La resistencia a los penemes de las especies de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* varía en toda la Unión Europea. Se recomienda a los prescriptores que tomen en cuenta la prevalencia local de la resistencia de estas bacterias a los penemes.

Reacciones de Hipersensibilidad

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

Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenemes, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles al meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, es necesario realizar un estudio cuidadoso sobre los antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Las reacciones adversas cutáneas severas (SCAR), como el síndrome de Stevens Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), la reacción farmacológica con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), el eritema multiforme (EM) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) se informó en pacientes que recibieron PENEMCIRA IV (ver Reacciones secundarias y adversas). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar el meropenem inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Colitis Asociada a los Antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, se han reportado casos de colitis y colitis pseudomembranosa asociados al antibiótico, cuya gravedad puede ser leve o llegar a ser mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de meropenem. En caso de *Clostridium difficile* deberá considerarse la interrupción de la terapia con meropenem y la administración de un tratamiento específico.

No deberán administrarse productos farmacéuticos que inhiban el peristaltismo.

Convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones durante el tratamiento con carbapenemes, incluyendo meropenem.

Monitoreo de la Función Hepática

Pfizer México

LLD_Mex_AZ CDS_10Ene2018_v1

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis), la función hepática deberá monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento con meropenem.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, deberá monitorearse la función hepática en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No se requieren ajustes de la dosis.

Seroconversión de Prueba Directa de Antiglobulinas (Prueba de Coombs)

Durante el tratamiento con meropenem, es posible desarrollar una prueba de Coombs directa o indirecta que resulte positiva.

Administración Concomitante con Valproato Sódico/Ácido Valproico/Valpromida

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico, valproato de sodio o valpromida.

Población Pediátrica

Meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses de edad. Con base en los escasos datos disponibles, no existe evidencia de un riesgo mayor de alguna reacción adversa al medicamento en niños. Todos los informes recibidos eran coherentes con los eventos observados en la población adulta.

Meropenem contiene sodio.

El polvo para solución inyectable o infusión meropenem Hospira (Penemcira®) 500 mg contiene aproximadamente 2.0 mEq de sodio por frasco ampula; el polvo para solución inyectable o infusión meropenem (Penemcira®) 1 g contiene aproximadamente 4.0 mEq de sodio por frasco ampula; esto debe tomarse en cuenta para los pacientes que tienen una dieta baja en sodio.

Efectos en la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

No se han realizado estudios con respecto a los efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. Sin embargo, al conducir u operar maquinaria, se debe considerar que se ha informado dolor de cabeza, parestesia y convulsiones con meropenem.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Existen datos insuficientes o limitados acerca del uso de meropenem en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos relacionados con la toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si meropenem se excreta en la leche materna humana. Es posible detectar meropenem en concentraciones muy bajas en la leche materna animal. Deberá decidirse entre interrumpir la lactancia e interrumpir o evitar el tratamiento con meropenem, tomando en cuenta el beneficio de la terapia para la mujer

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y 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 que se reportaron con más frecuencia fueron diarrea (2.3%), erupción cutánea (1.4%), náusea y vómito (1.4%) e inflamación en el sitio de inyección (1.1 %). Los

eventos adversos de laboratorio relacionados con meropenem que se reportaron con más frecuencia fueron trombocitosis (1.6%) y aumento de enzimas hepáticas (1.5 - 4.3%).

Riesgo Tabulado de Reacciones Adversas

En la siguiente tabla, se presentan todas las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas y por frecuencia: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara vez ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara vez ($< 1/10,000$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos no deseados en orden decreciente de gravedad.

Clase de órganos por sistema	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Poco común	Candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Trombocitemia
	Poco común	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario	Poco común	Angioedema, anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
	Poco común	Parestesias
	Raro	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Común	Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal
	Poco común	Colitis asociada a los antibióticos
Trastornos hepatobiliares	Común	Aumento de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de deshidrogenasa láctica en sangre
	Poco común	Incremento de bilirrubina en sangre
Trastornos en la piel o del tejido subcutáneo	Común	Erupción cutánea, prurito
	Poco común	Urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	Desconocida	Reacciones del medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Poco común	Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Común	Inflamación, dolor
	Poco común	Tromboflebitis, dolor en el sitio de inyección

Población Pediátrica

Meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses de edad. Con base en los escasos datos disponibles, no existe evidencia de un riesgo mayor de alguna reacción adversa al medicamento en niños. Todos los informes recibidos eran coherentes con los eventos observados en la población adulta.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios específicos de interacción del producto farmacéutico, excepto las realizadas con Probenecid, el cual compite con meropenem en la secreción tubular activa y, por lo tanto, inhibe su excreción renal, con lo cual aumenta la vida media de la eliminación y la concentración plasmática de meropenem. Es necesario tener precaución si se administra probenecid junto con meropenem.

No se ha estudiado el efecto potencial de meropenem en la unión a proteínas de otros productos farmacéuticos o en el metabolismo; sin embargo, la unión a proteínas es tan baja que no pueden esperarse interacciones con otros compuestos basándose en este mecanismo.

Se han reportado disminuciones en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se administra junto con agentes carbapenémicos, lo cual da lugar a una disminución del 60 - 100% de los niveles del ácido valproico en un periodo aproximado de dos días. Debido al rápido inicio y al grado de disminución, no se considera que es posible controlar la administración conjunta del ácido valproico/valproato sódico/valpromida con agentes de carbapenémicos y, por lo tanto, es necesario evitarla.

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Se han presentado muchos reportes de aumentos en los efectos anticoagulantes de los agentes anticoagulantes que se administran vía oral, incluyendo warfarina, en pacientes que han recibido agentes antibacterianos de manera concomitante. El riesgo puede variar con la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al incremento en la INR (Relación Internacional Normalizada, por sus siglas en inglés INR). Se debe monitorear con frecuencia la INR durante y justo después de administrar antibióticos junto con un agente anticoagulante.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios en animales se observó que meropenem es bien tolerado por los riñones. En un estudio de 7 días de duración, se observó evidencia histológica de daño tubular renal en ratones y perros solamente, después de una o más administraciones con dosis de 2,000 mg/Kg y superiores, y en monos con dosis de 500 mg/Kg. La LD₅₀ IV en roedores es superior a 2,000 mg/Kg.

Meropenem en general es bien tolerado por el sistema nervioso central. En estudios de toxicidad aguda se observaron efectos en roedores con dosis superiores a 1,000 mg/Kg.

En estudios en perros con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, sólo se observaron efectos menores que incluían una disminución en los parámetros de los glóbulos rojos.

En los estudios en ratas de hasta 750 mg/Kg y en monos de hasta 360 mg/Kg, no se presentó evidencia de potencial mutagénico en una batería de pruebas convencional y tampoco se observó evidencia de toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico.

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

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las siguientes tablas proporcionan recomendaciones generales para la dosificación.

La dosis administrada de Meropenem y la duración del tratamiento deben tomar en cuenta el tipo de infección que se tratará, incluyendo su severidad 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, pueden ser lo más apropiado cuando se tratan algunos tipos de infecciones, como son las infecciones por *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Actinobacter* spp, o infecciones muy severas.

Se requiere atención adicional en la dosificación cuando se tratan pacientes con insuficiencia renal (ver más adelante).

Adultos y Adolescentes

Infección	Dosis que se administrará c/ 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía asociada al ventilador y neumonía nosocomial	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas en el tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intraabdominales	500 mg o 1 g
Infecciones durante y después del parto	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Control de pacientes con neutropenia febril	1 gr.

Meropenem generalmente se administra por medio de infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos.

Como alternativa, las dosis de hasta 1 g pueden administrarse por medio de inyección de bolo intravenoso con una duración de aproximadamente 5 minutos. Existen datos de seguridad limitados que respalden la administración de una dosis de 2 g en adultos por medio de inyección de bolo intravenoso.

Insuficiencia renal

La dosis para adultos y adolescentes debe ajustarse cuando la depuración de creatinina es inferior a 51 mL/min, tal como se muestra enseguida. Existen datos limitados para respaldar la aplicación de estos ajustes de la dosificación para una dosis unitaria de 2 g..

Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis (basada en el rango de dosis "unitaria" de 500 mg, 1 g o 2 g, - ver tabla anterior)	Frecuencia
26-50	una dosis unitaria	Cada 12 Horas
10-25	la mitad de una dosis unitaria	Cada 12 Horas
<10	la mitad de una dosis unitaria	Cada 24 Horas

Meropenem se depura mediante hemodiálisis y hemofiltración. La dosis necesaria se debe administrar una vez finalizado el ciclo de hemodiálisis.

No existen recomendaciones de dosis establecidas para pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosis en pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis para 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 de Edad

No se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en los niños menores de 3 meses de edad y aún no se identifica el régimen de dosificación óptimo. Sin embargo, los limitados datos farmacocinéticos sugieren que 20 mg/Kg cada 8 horas pueden ser un régimen apropiado.

Niños desde los 3 Meses hasta los 11 Años de Edad y con un Peso Corporal Máximo de 50 kg

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

Infeción	Dosis que se administrará c/ 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía asociada al ventilador y neumonía nosocomial	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas en el tracto urinario	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas intraabdominales	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Control de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

Niños con más de 50 Kg de peso corporal

Debe administrarse la dosis para adultos.

No se cuenta con experiencia en niños con insuficiencia renal.

Meropenem generalmente se administra por medio de infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. Como alternativa, las dosis de meropenem de hasta 20 mg/Kg pueden administrarse por medio de bolo intravenoso con una duración de aproximadamente 5 minutos. Existen datos de seguridad limitados que respalden la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños por medio de inyección de bolo intravenoso.

Precauciones especiales para la Administración

Inyección Intravenosa

Para utilizar meropenem como inyección en bolo intravenoso deberá reconstituirse con agua estéril para inyecciones (5 mL por 250 mg de meropenem). Las soluciones están listas para utilizarse cuando son transparentes e incoloras o de color amarillo pálido.

Infusión

Para utilizar meropenem como infusión intravenosa, los frascos ampula deben reconstituirse directamente con agua inyectable, o con cualquiera de las soluciones compatibles (ver tabla de diluyentes), y después realizar la dilución con la misma solución compatible.

Se recomienda utilizar soluciones recién preparadas de meropenem para la inyección y la infusión intravenosa, sin embargo, las soluciones reconstituidas mantienen la potencia cuando son almacenadas a temperatura ambiente (hasta 25°C) o en condiciones de refrigeración (2-8°C) de acuerdo a la tabla siguiente.

Diluyente Compatible	Estabilidad en Horas	
	25 °C	2 °C-8 °C
Solución para inyección preparada (50 mg/mL)		
Vial reconstituido con agua para inyección para inyección intravenosa directa	8	24
Soluciones para infusión preparadas (entre 1 y 20 mg/mL)		
Solución de cloruro de sodio al 0.9%	8	24
Solución de dextrosa al 5%	3	14
Solución de dextrosa al 10%	2	8
Solución de dextrosa al 5% con bicarbonato de sodio al 0.02%	2	18
Solución de cloruro de sodio al 0.9% con dextrosa al 5%	3	14
Solución de cloruro de sodio al 0.225% con dextrosa al 5%	3	18
Solución de cloruro de potasio al 0.15% con dextrosa al 5%	3	18
Manitol al 2.5%	4	20
Manitol al 10%	3	20

Cada frasco ampula debe utilizarse una sola vez.

Deben utilizarse las técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución.

La solución deberá agitarse antes de utilizarla.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Si no se ajusta la dosis, puede haber posibilidades de una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal. La limitada experiencia posterior a la comercialización indica que si se presentan reacciones adversas después de una sobredosis, éstas concuerdan con el perfil de reacciones adversas descrito en las reacciones secundarias y adversas, y en general tienen una severidad leve y se resuelven con la interrupción del medicamento o la reducción de la dosis. Deben considerarse los tratamientos sintomáticos.

En individuos con función renal normal, habrá una rápida eliminación renal. La hemodiálisis eliminará al meropenem y a su metabolito.

13. PRESENTACIONES

PENEMCIRA[®] se suministra en los siguientes formatos:

Meropenem 500 mg
Caja con 1 o 10 viales

Meropenem 1 g
Caja con 1 o 10 viales

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Las soluciones reconstituidas para inyección o infusión intravenosa deberán utilizarse de inmediato. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o infusión intravenosa no debe exceder de una hora.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

Pfizer México
LLD_Mex_AZ CDS_10Ene2018_v1

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

ANTIBIOTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, al correo MEX.AERreporting@pfizer.com y a la línea Pfizer 01800 401 2002

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A. de C.V

Km 63 Carretera México – Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 518M2015 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415D0158

Fecha de aprobación: 15-Nov-2018

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera
Médico que revisó y aprobó:	Rafael Valdez
Fecha de Aprobación:	2/Octubre/2018
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	25-sep-2018
Referencia:	CDS 10-Ene-2018
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 7. PRECAUCIONES GENERALES.