

MERONEM® IV 1G / MERONEM® IV 500 MG

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

MERONEM® 500mg

MERONEM® 1g

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

MERONEM® IV se presenta en forma de un polvo blanco estéril que contiene 500 mg o 1 g de meropenem en forma trihidratada, mezclados con carbonato de sodio anhidro para su reconstitución. MERONEM® IV contiene 208 mg de carbonato de sodio por cada gramo de meropenem (concentración anhidra).

MERONEM® para inyección o infusión IV	500 mg	1g
Principio activo:		
Meropenem trihidratado	570 mg	1.14g
equivalente a	500 mg	1g
de meropenem anhidro		
Excipiente:		
Carbonato de sodio anhidro	104 mg	208 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

MERONEM® IV: Polvo para reconstituir para administración intravenosa.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Antibiótico alternativo para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles al meropenem. Uso exclusivo por el especialista.

MERONEM® IV está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por una sola o múltiples bacterias susceptibles y como tratamiento empírico previo a la identificación de los organismos causales:

- Infecciones del tracto respiratorio bajo
- Infecciones urinarias incluyendo infecciones complicadas
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones ginecológicas incluyendo infecciones postparto
- Infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas
- Septicemia
- Meningitis
- Tratamiento empírico, incluyendo monoterapia inicial para presuntas infecciones bacterianas en pacientes huéspedes inmunocomprometidos neutropénicos.

- Infecciones polimicrobianas: debido a su amplio espectro de actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas aerobias y anaerobias, meropenem es efectivo para las infecciones polimicrobianas.
- Meropenem intravenoso se ha usado con efectividad en pacientes con fibrosis quística e infecciones crónicas del tracto respiratorio bajo , ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes antibacterianos. No siempre se estableció la erradicación del organismo causal.

4.2 Posología y forma de administración

A) Adultos:

El rango de dosificación es de 1.5g a 6g diarios divididos en tres dosis.

Dosis usual: 500mg a 1g a través de administración intravenosa cada 8 horas, dependiendo del tipo y severidad de la infección, la susceptibilidad conocida o esperada del patógeno(s), y la condición del paciente.

Excepciones: (1) *Episodios febriles en pacientes neutropénicos – la dosis debe ser 1g cada 8 horas.*

(2) *Meningitis/fibrosis quística – la dosis debe ser 2g cada 8 horas.*

Al tratar infecciones confirmadas o presuntas por *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda una dosis de 1g cada horas como mínimo en adultos (la dosis máxima aprobada es de 6g diarios dividida en 3 dosis) y una dosis de 20mg/kg cada 8 horas como mínimo en niños (la dosis máxima aprobada es de 120 mg/kg diarios dividida en 3 dosis).

Al tratar una infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda efectuar regularmente pruebas de sensibilidad.

MERONEM® IV se debe administrar como un bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver en la sección 6.2/6.4 detalles de la constitución). Los datos disponibles sobre seguridad son limitados para apoyar la administración de una dosis en bolo de 2g.

Dosis para adultos con insuficiencia renal

La dosis debe reducirse en los pacientes cuya depuración de creatinina sea < 51 ml/min, según la tabla que aparece a continuación:

Depuración de creatinina (mL/minuto)	Dosis (basada en el rango de dosis unitarias de 500 mg a 2 g cada 8 horas, véase abajo)	Frecuencia d
26 – 50	una dosis unitaria	cada 12 horas
10 – 25	media dosis unitaria	cada 12 horas
< 10	media dosis unitaria	cada 24 horas

El meropenem se elimina mediante hemodiálisis y hemofiltración. Si es necesario continuar el tratamiento con MERONEM®, se recomienda administrar la dosis individual basada en el tipo y severidad de la infección al completar el procedimiento de hemodiálisis para re-instituir el tratamiento efectivo.

Se carece de experiencia con diálisis peritoneal.

Dosis para adultos con insuficiencia hepática

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

B) Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con una depuración de creatinina > 50 ml/min.

C) Niños

En niños de 3 meses a 12 años, se recomienda una dosis de 10 a 20 mg/kg cada 8 horas, según el tipo y la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno y el estado del paciente. En niños de más de 50 kg, debe utilizarse la dosis recomendada para adultos.

- Excepciones:**
- (1) Episodios febriles en pacientes neutropénicos – la dosis debe ser 20mg/kg cada 8 horas.
 - (2) Meningitis/Fibrosis quística – la dosis debe ser 40mg/kg cada 8 horas.

MERONEM® IV se debe administrar como un bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver en la sección 6.2/6.4 detalles de la constitución). Los datos disponibles sobre seguridad son limitados para apoyar la administración de una dosis en bolo de 40 mg/kg. Se carece de experiencia en niños con insuficiencia renal.

Reconstitución y compatibilidad

Cuando se utiliza la inyección de un bolo intravenoso de MERONEM® IV, debe reconstituirse con agua estéril para preparaciones inyectables (10 mL por 500 mg). Esto resulta en una concentración de aproximadamente 50 mg/mL. Las soluciones reconstituidas son incoloras o de un color amarillo pálido.

Para la infusión intravenosa, MERONEM® IV puede reconstituirse con una solución para infusión compatible (según lo enumerado en la sección 6.4) y luego diluir adicionalmente con el líquido de infusión compatible, según se requiera.

Las soluciones recién preparadas de MERONEM® IV se deben usar en lo posible. Sin embargo, las soluciones constituidas de MERONEM® IV mantienen una potencia satisfactoria a temperatura ambiente (15-25 grados C) o bajo refrigeración (4 grados C) según se muestra en la sección 6.4.

MERONEM® IV no se debe mezclar o adicionar físicamente a soluciones que contengan otros medicamentos.

Las soluciones de MERONEM® IV no se deben congelar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Niños menores de tres (3) meses. Embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que tengan una historia de hipersensibilidad a carbapenems, penicilinas u otros antibióticos β-lactámicos también pueden ser hipersensibles a MERONEM® IV. Al igual que con todos los antibióticos β-lactámicos, rara vez se han reportado reacciones de hipersensibilidad (graves y ocasionalmente fatales) (ver sección 4.8 'Efectos indeseables').

Tal como sucede con otros antibióticos, puede ocurrir sobre-crecimiento de organismos no susceptibles y se requiere una evaluación repetida de cada paciente. Rara vez se ha reportado colitis pseudomembranosa bajo tratamiento con MERONEM® IV, así como virtualmente con todos los antibióticos; por lo tanto, se debe tener en cuenta su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea asociada al uso de MERONEM® IV.

No se recomienda el uso concomitante de ácido valproico / valproato de sodio con MERONEM® IV puede reducir las concentraciones séricas de ácido valproico, que pueden alcanzar niveles subterapéuticos en algunos pacientes. (véase sección 4.5).

Uso pediátrico

No se han establecido la eficacia ni la tolerabilidad en bebés menores de 3 meses; por lo tanto, no se recomienda emplear MERONEM® en pacientes de este grupo de edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: Consulte las recomendaciones de dosificación para MERONEM® IV.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: A los pacientes con trastornos hepáticos pre-existentes se les debe monitorear la función hepática durante el tratamiento con MERONEM® IV.

Es posible que se desarrolle una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El probenecid compite con el meropenem por la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe la excreción renal, prolongando la vida media de eliminación y aumentando la concentración plasmática del meropenem. Ya que la potencia y la duración del efecto de MERONEM® son adecuadas cuando éste se administra sin probenecid, no se recomienda la co-administración de probenecid y MERONEM®.

No se ha estudiado el efecto potencial de MERONEM® IV sobre la unión a proteínas de otros medicamentos o metabolismo. Sin embargo, la unión a proteína es tan baja que serían de esperar interacciones con otros compuestos con base en este mecanismo.

Después de su coadministración con carbapenems se han notificado disminuciones del 60% al 100% de las concentraciones sanguíneas de ácido valproico en aproximadamente dos días. En vista de la importancia de dicha reducción y de que ésta ocurre rápidamente, se considera que no es controlable la coadministración de MERONEM® en pacientes estabilizados con ácido valproico, por lo que debe evitarse (véase sección 4.4).

MERONEM® IV se ha administrado concomitantemente con muchos otros medicamentos sin que se produzca una interacción adversa aparente. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios específicos de interacción medicamentosa diferentes al de probenecid.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad de MERONEM® en el embarazo humano. Los estudios en animales no han revelado efectos indeseables sobre el feto en desarrollo. MERONEM® IV no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se ha reportado que meropenem se excreta en la leche humana. MERONEM® IV no debe utilizarse durante la lactancia a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el bebé.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado reacciones de cefalea, parestesia y convulsiones con MERONEM® IV.

4.8 Reacciones adversas

MERONEM® IV suele ser bien tolerado. Las reacciones adversas raramente conducen a la suspensión del tratamiento y son raras las de naturaleza grave.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos de MERONEM® IV. Su frecuencia basada en datos derivados de estudios clínicos se presenta en la Tabla 1, usando la clasificación del CIOMS III y los términos preferidos del diccionario MedDRA. Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$; $\geq 10\%$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$; $\geq 1\%$ a $< 10\%$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$; $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$); muy raras ($< 1/10000$; $< 0.01\%$).

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas (datos derivados de estudios clínicos)¹

Sistema u órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis bucal y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitemia
	Poco frecuentes	Eosinofilia, trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Parestesia
	Raros	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómito, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevaciones de las concentraciones de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, y de las concentraciones sanguíneas de lactato deshidrogenasa y gamma-glutamyltransferasa
	Poco frecuentes	Aumento de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema, prurito
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	Frecuentes	Inflamación, dolor
	Poco frecuentes	Tromboflebitis

¹ 1999 Norrby SR y Gildon KM. Safety profile of Meropenem: a review of nearly 5000 patients treated with Meropenem.; Scand J Infect Dis 1999;31: 3-10 y Resumen integrado de la información sobre la seguridad 1993.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los estudios clínicos o se han notificado espontáneamente durante la farmacovigilancia. Su frecuencia (combinación de estudios clínicos y de notificaciones espontáneas) se presenta en la Tabla 2 usando la clasificación del CIOMS III y los términos preferidos del diccionario MedDRA. Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$; $\geq 10\%$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$; $\geq 1\%$ a $< 10\%$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a

<1/100; $\geq 0.1\%$ a <1%); raras ($\geq 1/10000$ a <1/1000; $\geq 0.01\%$ a <0.1%); muy raras (<1/10000; <0.01%); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Porcentajes de notificación de las reacciones adversas (combinando los datos de estudios clínicos y de informes espontáneos durante la farmacovigilancia)

Sistema / Órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raros	Agranulocitosis
	Muy raros	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario	Muy raros	Angioedema, manifestaciones anafilácticas
Trastornos gastrointestinales	Muy raros	Colitis pseudomembranosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raros	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme
	Desconocida	Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)

4.9 Sobredosis

Es improbable la sobredosificación intencional de MERONEM® IV, aunque podría ocurrir sobredosis particularmente en pacientes con daño renal. La limitada experiencia post-mercadeo indica que si ocurren eventos adversos después de sobredosis, son consistentes con el perfil de eventos adversos descrito en la sección 4.8, generalmente son de severidad leve y desaparecen al retirar el medicamento o reducir la dosis. Se debe considerar la posibilidad de administrar tratamientos sintomáticos.

En individuos normales ocurrirá eliminación renal rápida.

La hemodiálisis removerá a MERONEM® IV y su metabolito.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El meropenem es un antibiótico para uso parenteral de la familia de los carbapenems que es relativamente estable a la deshidropeptidasa-1 humana (DHP-1). Es estructuralmente similar a imipenem.

El meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo con la síntesis de la pared celular bacteriana. La facilidad con la que penetra las paredes de la célula bacteriana, su alto grado de estabilidad a la mayoría de las betalactamasas serínicas y su marcada afinidad por las múltiples proteínas que se unen a la penicilina (PBP), explican la potente acción bactericida del meropenem contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias. Las concentraciones bactericidas están generalmente dentro de una dilución que duplica las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs).

El meropenem es estable en las pruebas de sensibilidad, las cuales pueden llevarse a cabo con métodos rutinarios normales. Las pruebas *in vitro* demuestran que el meropenem ejerce una acción sinérgica con diversos antibióticos. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que el meropenem tiene un efecto postantibiótico contra organismos Gram-positivos y Gram-negativos.

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana al meropenem puede deberse a uno o más factores: (1) la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (a raíz de la disminución de la producción de porinas); (2) la disminución de la afinidad de las proteínas dianas que se unen a la penicilina (PBP); (3) el aumento de la expresión de componentes de la bomba de expulsión; y (4) la producción de β -lactamasas capaces de hidrolizar los carbapenems.

En algunas regiones se han notificado agrupamientos localizados de infecciones causadas por bacterias resistentes a los carbapenems.

La sensibilidad al meropenem de una cepa clínica aislada dada debe determinarse con métodos convencionales. La interpretación de los resultados analíticos debe basarse en las enfermedades infecciosas locales y en recomendaciones vigentes en materia de microbiología clínica.

Según la experiencia clínica y las recomendaciones terapéuticas, el espectro antibacteriano del meropenem abarca las siguientes especies:

Especies comúnmente susceptibles: Bacterias aerobias grampositivas

Enterococcus faecalis (nótese que *E. faecalis* puede presentar naturalmente una sensibilidad intermedia), *Staphylococcus aureus* (solamente cepas sensibles a la meticilina; los estafilococos resistentes a la meticilina, incluido *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, son resistentes al meropenem), especies del género *Staphylococcus*, incluidas *Staphylococcus epidermidis* (solamente cepas sensibles a la meticilina; los estafilococos resistentes a la meticilina, incluido *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina, son resistentes al meropenem), *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del Grupo B), grupo de *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del Grupo A).

Especies comúnmente susceptibles: Bacterias aerobias gramnegativas

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*.

Especies comúnmente susceptibles: Bacterias anaerobias grampositivas

Clostridium perfringens, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, especies del género *Peptostreptococcus* (incluidas *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

Especies comúnmente susceptibles: Bacterias anaerobias gramnegativas

Bacteroides caccae, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*

Especies cuya resistencia adquirida puede representar un problema: bacterias aerobias grampositivas

Enterococcus faecium (*E. faecium* puede presentar naturalmente una sensibilidad intermedia, incluso sin mecanismos de resistencia adquirida).

Especies cuya resistencia adquirida puede representar un problema: bacterias aerobias gramnegativas

Especies del género *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Microorganismos con resistencia inherente: bacterias aerobias gramnegativas

Stenotrophomonas maltophilia, especies del género *Legionella*.

Otros microorganismos con resistencia inherente

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Aunque se han publicado en la literatura médica artículos de microbiología que describen la sensibilidad al meropenem de muchas otras especies bacterianas *in vitro*, la importancia clínica de estos hallazgos *in vitro* es dudosa. Para confirmar la validez clínica de los hallazgos *in vitro*, es preciso basarse en las enfermedades infecciosas locales, consultar a expertos en microbiología clínica y referirse a las recomendaciones locales dirigidas a los profesionales.

El meropenem es activo *in vitro* contra muchas cepas resistentes a otros antibióticos β -lactámicos. Este fenómeno se explica en parte por su mayor estabilidad a los efectos de las β -lactamasas. El meropenem es frecuentemente activo *in vitro* contra cepas resistentes a otras clases de antibióticos que no guardan relación con los carbapenems, por ejemplo los aminoglucósidos o las quinolonas.

La prevalencia de resistencia adquirida de determinadas especies puede variar entre regiones geográficas y en función del tiempo, por lo que es deseable disponer de información local sobre la resistencia, sobre todo al tratar infecciones graves. Si es necesario y si la prevalencia local de resistencia es tal que pone en tela de juicio la utilidad del fármaco al menos para algunos tipos de infecciones, deberá solicitarse la opinión de expertos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos, la vida media plasmática es de aproximadamente 1 hora; el volumen promedio de distribución es de aproximadamente 0.25 l/kg y el promedio de eliminación es de 239 mL/min a 500 mg, descendiendo a 205 mL/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg administradas por infusión durante 30 minutos dan valores promedio de $C_{m\acute{a}x}$ de

aproximadamente 23, 49 y 115 µg/mL, respectivamente, con valores correspondientes de AUC de 39.3, 62.3 y 153 µg.h/mL. Después de infusión durante 5 minutos, los valores de C_{máx} son de 52 y 112 µg/mL después de dosis de 500 y 1000 mg, respectivamente. Al administrar dosis múltiples cada 8 horas a sujetos con función renal normal, no ocurre acumulación de meropenem.

Un estudio de 12 pacientes a quienes se les administró meropenem 1000 mg cada 8 horas post-quirúrgicamente para infecciones intraabdominales, mostró una C_{máx} y vida mediacomparables a las de sujetos normales pero un mayor volumen de distribución, 27L.

Distribución

El promedio de unión a proteína plasmática de meropenem fue de aproximadamente 2% y fue independiente de la concentración. Se ha demostrado que meropenem penetra adecuadamente en varios líquidos y tejidos corporales, incluyendo pulmón, secreciones bronquiales, bilis, líquido cefalorraquídeo, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Metabolismo

Meropenem es metabolizado por hidrólisis del anillo β-lactámico, generando un metabolito microbiológicamente inactivo. In vitro, meropenem muestra susceptibilidad reducida a la hidrólisis por dihidropeptidasa-I humana (DHP-I) comparado con imipenem, y no se requiere coadministrar un inhibidor de DHP-I.

Eliminación

Meropenem se excreta sin modificación principalmente por los riñones; aproximadamente el 70 % (50 –75 %) de la dosis se excreta sin cambio en el término de 12 horas. Un 28% adicional se recupera como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. La depuración renal medida y el efecto del probenecid muestra que meropenem experimenta filtración y secreción tubular.

Insuficiencia renal

El daño renal produce un AUC más alto en el plasma y una vida media más prolongada para meropenem. Se produjeron incrementos en el AUC de 2.4 veces en pacientes con daño moderado (CrCL 33-74 mL/min), de 5 veces en daño severo (CrCL 4-23 mL/min) y de 10 veces en pacientes sometidos a hemodiálisis (CrCL <2 mL/min) al compararlos con sujetos sanos (CrCL >80 mL/min). El AUC (area bajo la curva) del metabolito de anillo abierto microbiológicamente inactivo también se incrementó considerablemente en pacientes con alteración renal. Se recomienda ajustar la dosis para pacientes con daño renal moderado y severo (ver sección 4.2).

Meropenem es eliminado por hemodiálisis, siendo la depuración durante la hemodiálisis aproximadamente 4 veces mayor que en pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática

Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica ha mostrado que no hay efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de meropenem después de dosis repetidas.

Pacientes adultos

Estudios farmacocinéticos realizados en pacientes, no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas versus sujetos sanos con función renal equivalente. Un modelo poblacional desarrollado a partir de datos de 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía, mostró que el volumen central depende del peso y la eliminación depende de la depuración de creatinina y la edad.

Pediatría

Los estudios de farmacocinética en bebés y niños con infecciones que recibieron dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostraron valores de la C_{max} cercanos a los de adultos que recibieron dosis de 500, 1000 y 2000 mg, respectivamente. La comparación reveló una farmacocinética constante entre de la dosis y vidas medias similares a las observadas en adultos en todos los sujetos excepto los más jóvenes (< 6 meses: $t_{1/2} = 1.6$ horas). La media de la depuración del meropenem fue 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). Alrededor del 60% de la dosis se excreta en la orina en un periodo de 12 horas en forma de meropenem y otro 12% en forma de metabolito. Las concentraciones de meropenem en el líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis son de aproximadamente el 20% de las concentraciones plasmáticas concurrentes, aunque se observa una variabilidad importante entre individuos.

Los estudios de farmacocinética del meropenem en recién nacidos que requerían un tratamiento antiinfeccioso revelaron una mayor depuración en los recién nacidos de mayor edad cronológica o gestacional, con una vida media de 2.9 horas en promedio. Según la simulación de Monte Carlo basada en un análisis farmacocinético poblacional, el régimen de 20 mg/kg cada 8 horas permitió alcanzar durante el 60% del tiempo una concentración $> CIM$ contra *P. aeruginosa* en el 95% de los recién nacidos prematuros y el 91% de aquellos nacidos a término.

Ancianos

En los estudios farmacocinéticos realizados en individuos sanos de edad avanzada (65 – 80 años), se encontró una correlación entre la reducción de la depuración plasmática y la disminución de la depuración de creatinina asociada con la edad, y una reducción más pequeña en la depuración no renal. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes ancianos, excepto en casos de daño renal moderado a severo (véase sección 4.2).

5.3 Información preclínica sobre la seguridad

Los estudios en animales indican que el meropenem es bien tolerado por el riñón. Evidencia histológica de daño tubular renal fue observada en ratones y perros sólo a dosis de 2.000 mg / kg y superiores.

Meropenem es generalmente bien tolerado por el SNC. Los efectos fueron observados sólo a dosis muy altas de 2000mg/kg y por encima.

La DL₅₀ de Meropenem en roedores es superior a 2000 mg/kg. En los estudios de administración repetida hasta por 6 meses, sólo se observaron efectos menores que incluyeron una ligera reducción de los parámetros hematológicos y un aumento de peso del hígado en los perros tratados con dosis de 500 mg/kg.

No hubo evidencia de potencial mutagénico en las 5 pruebas realizadas ni evidencia de toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico en estudios con las dosis máximas posibles en ratas y monos; ; la dosis sin efecto en cuanto a la reducción (ligera) de peso corporal de la generación F₁ en la rata fue de 120 mg/kg.

No se encontraron pruebas de un aumento de la sensibilidad al meropenem en los animales jóvenes con respecto a los adultos. La formulación intravenosa fue bien tolerada en los estudios en animales. La formulación intramuscular causó necrosis reversible en el sitio de inyección.

El único metabolito del meropenem tuvo un perfil de toxicidad similar en los estudios en animales.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

MERONEM® IV incluye el excipiente carbonato de sodio anhidro.

6.2 Incompatibilidades

MERONEM® IV es compatible con los fluidos de infusión que figuran en la sección 6.4: MERONEM® no debe mezclarse con otros medicamentos ni agregarse a otros medicamentos.

6.3 Plazo de caducidad

Los viales de MERONEM® IV para reconstitución tienen una vida útil de 4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se conserve a más de 30°C.
No se congele.

Una solución para inyección en bolo se prepara disolviendo el producto farmacológico MERONEM® IV en agua para inyección hasta obtener una concentración final de 50 mg/mL. Se ha demostrado que la estabilidad química y física vigente para una solución preparada para inyección en bolo es de 3 horas a una temperatura hasta de 25°C, o de 16 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8° C).

Una solución para infusión se prepara disolviendo el producto farmacológico MERONEM® IV en una solución de cloruro de sodio al 0.9% para infusión o en una solución de glucosa al 5% (dextrosa) para infusión hasta obtener una concentración final de 1 a 20 mg/mL. Se ha demostrado que la estabilidad química y física vigente para una solución preparada para infusión usando una solución de cloruro de sodio al 0.9% es de 3 horas a una temperatura hasta de 25°C o 24 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8° C). Las soluciones reconstituidas de MERONEM® IV en una solución de glucosa al 5% (dextrosa) se deben usar inmediatamente.

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

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

Si no se usa inmediatamente, el tiempo y condiciones del almacenamiento vigente son responsabilidad del usuario.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

MERONEM® IV

Viales de vidrio tipo 1. Vial con tapón gris de goma halobutílica con un capuchón de aluminio.

MERONEM® IV para inyección/infusión	Capacidad nominal del Vial
500 mg	20
1 g	30

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Consulte la sección 6.2/6.4. Agite la solución reconstituida antes de usarla.

Todos los frascos son para una sola administración.

Debe ser empleado una técnica aséptica estándar durante la reconstitución y administración.

IPP Clave 1-2016
Fuente: Doc ID-003166629. Versión 1.0
Fecha de preparación de la versión: Marzo 2016
Texto basado en: CDS 28 Octubre 2015