

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MERONEM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg

MERONEM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg, 1 g

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MERONEM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 MG, 1G

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meronem se presenta como un polvo blanco, estéril, para reconstituir, que contiene 500 mg o 1 g de meropenem como trihidrato, mezclado con carbonato de sodio anhidro. Meronem contiene 208 mg de carbonato de sodio por cada gramo de meropenem (potencia como producto anhidro).

MERONEM para inyección o infusión:	500 mg	1 g
<i>Ingrediente activo:</i>		
MEROPENEM (como trihidrato) equivalente a meropenem anhidro	570 mg 500 mg	1,14 g 1 g
<i>excipiente:</i>		
CARBONATO DE SODIO ANHIDRO	104 mg	208 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

MERONEM: Polvo para solución inyectable.
Polvo de color blanco a amarillo claro.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Meronem IV está indicado para el tratamiento, en adultos y niños, de las siguientes infecciones causadas por una o varias bacterias sensibles al meropenem:

- Neumonías, incluyendo las nosocomiales
- Infecciones intraabdominales
- Meningitis
- Septicemia
- Tratamiento empírico inicial en pacientes adultos con neutropenia febril, ya sea en monoterapia o combinado con otro antimicrobiano según sospecha etiológica.

4.2 Posología y forma de administración

1

Adultos

LLD_Chi_CDSv10Jan2018_v1.0

La dosis y la duración del tratamiento deben establecerse en función del tipo y la gravedad de la infección, así como del estado del paciente.

La dosis diaria recomendada es la siguiente:

500 mg por vía IV cada 8 horas para el tratamiento de neumonía.

1 g por vía IV cada 8 horas para el tratamiento de neumonías nosocomiales, peritonitis, infecciones presuntas en pacientes neutropénicos y septicemia.

En la meningitis, la dosis recomendada es de 2 g cada 8 horas.

Al tratar infecciones confirmadas o presuntas por *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda una dosis de 1 g tres veces al día o más en los adultos y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día en los niños.

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

Por el momento no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad para recomendar la administración de un bolo de 2 g.

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 dosis unitarias de 500 mg, 1 g, 2 g)	Frecuencia de administración
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 unitaria (basada en el tipo y la gravedad de la infección) al concluir el procedimiento de hemodiálisis, a fin de restaurar concentraciones plasmáticas que tengan eficacia terapéutica.

Se carece de experiencia con Meronem en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dosis para adultos con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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.

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.

En la meningitis, la dosis recomendada es de 40 mg/kg cada 8 horas.

Se carece de experiencia en niños con insuficiencia renal.

Reconstitución y Compatibilidad

Cuando MERONEM se utilice para una inyección intravenosa en bolo, ésta debe reconstituirse con agua estéril para inyección (10 mL por cada 500 mg). Esto proporciona una concentración aproximada disponible de 50 mg/mL. La solución reconstituida es clara o de color amarillo pálido.

Para los viales de MERONEM, éstos pueden estar directamente reconstituidos con una solución para infusión compatible (como se indica en la sección 6.4) y es posible diluir aún más con la solución para infusión compatible, según sea necesario.

Las soluciones recién preparadas de MERONEM deben utilizarse lo antes posible. Sin embargo, las soluciones reconstituidas de MERONEM mantienen una potencia satisfactoria a temperatura ambiente (15-25 °C) o en condiciones de refrigeración (4 ° C) como se muestra en la sección 6.4.

MERONEM no se debe mezclar ni debe ser adicionado a soluciones que contengan otros fármacos.

Las soluciones de MERONEM no se deben congelar.

4.3 Contraindicaciones

Meronom está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a este producto.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a agentes carbapenémicos, penicilinas u otros antibióticos β -lactámicos podría presentar también hipersensibilidad a MERONEM. Al igual que con todos los antibióticos β -lactámicos, se ha informado con muy poca frecuencia la aparición de reacciones de hipersensibilidad (graves y a veces mortales) (véase la sección 4.8 'Efectos No Deseados').

Las reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés), Síndrome de reacción a la Droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), el eritema multiforme (EM) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés) se informaron en pacientes que recibieron MERONEM (véase la sección 4.8 'Efectos No Deseados'). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar el meropenem inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Al igual que con otros antibióticos, es posible que se produzca un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles y se hace necesario efectuar una evaluación repetida de cada paciente. En muy pocas ocasiones se ha informado la presencia de colitis pseudomembranosa en pacientes que reciben MERONEM, al igual que con prácticamente todos los antibióticos; por lo tanto, su diagnóstico debiera tomarse en consideración en los pacientes que presentan diarrea asociada con el uso de MERONEM.

No se recomienda el uso concomitante de ácido valpróico /valproato de sodio y MERONEM, puede reducir los niveles séricos de ácido valpróico. Es posible que en algunos pacientes se alcancen niveles subterapéuticos (ver sección 4.5).

Uso pediátrico: No se ha determinado la eficacia y tolerabilidad en lactantes menores de 3 meses de edad; por lo tanto, no se recomienda el uso de MERONEM en niños menores de esta edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: Véanse las recomendaciones de administración para MERONEM.

Uso en pacientes con enfermedad hepática: Los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes deben someterse a un seguimiento de la función hepática durante el tratamiento con MERONEM.

Se podría realizar una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El probenecid compite con el meropenem por la secreción activa tubular y por tanto inhibe la excreción renal de meropenem, aumentando la vida media de eliminación y concentración plasmática del meropenem. Como la potencia y duración de la acción del MERONEM administrado sin probenecid resultan adecuadas, no se recomienda la administración concomitante de probenecid con MERONEM. No se ha estudiado el posible efecto del MERONEM sobre el metabolismo de otros fármacos o su unión a proteínas. No obstante, la unión a proteína es tan baja que no sería esperable que se produjeran interacciones con otros compuestos sobre la base de este mecanismo.

Se han informado disminuciones en los niveles sanguíneos de ácido valpróico cuando se administra junto con agentes carbapenémicos, lo que resulta en un 60-100% de disminución en los niveles de ácido valpróico en aproximadamente dos días. Debido a la rápida aparición y magnitud de la disminución, la administración concomitante de MERONEM en pacientes

estabilizados con ácido valpróico se considera inmanejable y por tanto se debiera evitar el uso conjunto (ver la Sección 4.4).

Se ha administrado MERONEM de manera concomitante con muchos otros medicamentos sin evidencia de una interacción adversa. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos de interacción con otros medicamentos, salvo probenecid.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se ha determinado la seguridad de MERONEM durante el embarazo en seres humanos, aunque los estudios en animales no han mostrado un efecto adverso sobre el feto en desarrollo. No se debiera usar MERONEM durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo para el feto.

Lactancia: Se ha informado que el meropenem se excreta en la leche materna humana. No se debiera usar MERONEM en mujeres que estén amamantando, a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo para el bebé.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, al conducir u operar máquinas se debe tener en consideración que se ha informado la aparición de dolor de cabeza, parestesias y convulsiones con el uso de MERONEM.

4.8 Efectos no deseados

MERONEM resulta en general bien tolerado. En muy pocas ocasiones las reacciones adversas conducen al cese del tratamiento. Las reacciones adversas graves son raras.

Luego de realizar estudios clínicos con MERONEM se han identificado las siguientes reacciones adversas. Su frecuencia se presenta en la Tabla 1 “Frecuencia de Reacciones Adversas (datos derivados a partir de fuentes de datos de estudios clínicos), usando la clasificación de frecuencia CIOMS III y luego listada por SOC del MedDRA y en el nivel preferido. Las frecuencias de ocurrencia de efectos no deseados se definen como: 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 $< 1\%$); infrecuentes (raras) ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$); muy infrecuentes (muy raras) ($< 1/10.000$; $< 0,01\%$).

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

Sistema u órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral o vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitemia
	Poco frecuentes	Eosinofilia, Trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia

Sistema u órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Parestesias
	Infrecuentes (Raros)	Convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómito, nauseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa
	Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina sanguínea
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

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.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos posteriores a la autorización de comercialización y en informes espontáneos. Su frecuencia se presenta en la Tabla 2 “Tasa de Reporte de Reacciones Adversas (datos derivados a partir de una combinación de datos provenientes de estudios clínicos posteriores a la autorización de comercialización y de fuentes espontáneas), usando la clasificación de frecuencia CIOMS III y luego listada por SOC del MedDRA y en el nivel preferido. Las frecuencias de ocurrencia de efectos no deseados se definen como: 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 $< 1\%$); infrecuentes (raras) ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$); muy infrecuentes (muy raras) ($< 1/10.000$; $< 0,01\%$), desconocidas (no pueden estimarse a partir de la información disponible).

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
-------------------------	-------------------	-------------------------

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
	Desconocidas	Síndrome de reacción a la Droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés)

4.9 Sobredosis

La sobredosis intencional de MERONEM es improbable, aunque es posible que se produzca una sobredosis especialmente en los pacientes con insuficiencia renal. La limitada experiencia posterior a la autorización de comercialización indica que si se presentan eventos adversos después de una sobredosis, ellos concuerdan con el perfil de eventos adversos descrito en la sección 4.8, son generalmente de severidad leve y desaparecen con la suspensión o reducción de la dosis. Se debiera considerar el uso de tratamientos sintomáticos.

En sujetos normales se producirá una eliminación renal rápida.

La hemodiálisis removerá el MERONEM y su metabolito.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El meropenem es un antibiótico carbapenémico para uso parenteral, que es estable frente a la dehidropeptidasa-I (DHP-I). Estructuralmente es similar al imipenem.

El meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo la síntesis de la pared celular bacteriana. La facilidad para penetrar las células bacterianas, su alto nivel de estabilidad frente a la mayoría de las β -lactamasas y alta afinidad por múltiples Proteínas de Unión a Penicilina (PBP, por sus siglas en inglés) explican la potente actividad bactericida del meropenem contra un amplio espectro de bacterias aeróbicas y anaeróbicas. Las concentraciones bactericidas se encuentran generalmente dentro de una dilución doble de las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs).

El meropenem es estable en las pruebas de susceptibilidad y estas pruebas pueden realizarse usando los sistemas normales de rutina. Las pruebas *in vitro* muestran que el meropenem puede actuar de manera sinérgica con diferentes antibióticos. Se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que el meropenem posee un efecto postantibiótico contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos.

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana al meropenem se puede producir por uno o más factores: (1) disminución de la permeabilidad de la membrana exterior de las bacterias Gram negativas (debido a una reducción en la producción de porinas), (2) reducción de la afinidad de las PBP's blanco, (3) aumento de la expresión de los componentes de la bomba de eflujo, y (4) producción de β -lactamasas que pueden hidrolizar los carbapenémicos.

En algunas regiones se ha informado la aparición de un brote de infecciones causadas por bacterias resistentes al meropenem.

La susceptibilidad al meropenem de un aislado clínico dado, debe determinarse mediante métodos estándares. La interpretación de los resultados del análisis se deben hacer de acuerdo con las pautas locales para enfermedades infecciosas y microbiología clínica.

El espectro antibacteriano del meropenem incluye las siguientes especies sobre la base de la experiencia clínica y pautas terapéuticas.

Especies comúnmente susceptibles: Aerobios Gram positivos

Enterococcus faecalis (nótese que el *E. faecalis* puede exhibir de manera natural una susceptibilidad intermedia), *Staphylococcus aureus* (solo cepas susceptibles a la meticilina: estafilococos resistentes a meticilina incluyendo MRSA son resistentes al meropenem), las especies de *Staphylococcus* incluyendo *Staphylococcus epidermidis* (solo cepas susceptibles a la meticilina: estafilococos resistentes a meticilina incluyendo MRSE son resistentes al meropenem), *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del Grupo B), grupo del *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos del Grupo A).

Especies comúnmente susceptibles: 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*.

Especies comúnmente susceptibles: Anaerobios Gram positivos

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

Especies comúnmente susceptibles: Anaerobios Gram negativos

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

Especies para las que la resistencia adquirida puede resultar un problema: Aerobios Gram positivos

Enterococcus faecium (*E. faecium* puede exhibir de manera natural una susceptibilidad intermedia, incluso sin mecanismos de resistencia adquirida).

Especies para las que la resistencia adquirida puede resultar un problema: Aerobios Gram negativos

Acinetobacter species, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*

Microorganismos con resistencia inherente: Aerobios Gram negativos

Stenotrophomonas maltophilia, especies *Legionella*

Otros microorganismos con resistencia inherente

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

La literatura de microbiología médica publicada describe la susceptibilidad *in vitro* al meropenem de muchas otras especies bacterianas. Sin embargo, la importancia clínica de estos resultados *in vitro* es dudosa. Se debiera obtener asesoramiento acerca de la importancia clínica de los resultados *in vitro* de parte de expertos en enfermedades infecciosas y microbiología médica, y a partir de las pautas profesionales locales.

El meropenem es activo *in vitro* contra muchas cepas resistentes a otros antibióticos β -lactámicos. Esto se explica en parte por un aumento en la estabilidad frente a β -lactamasas. Es habitual la existencia de actividad *in vitro* contra cepas resistentes a clases no relacionadas de antibióticos tales como aminoglicósidos o quinolonas.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo en el caso de especies seleccionadas, lo que hace deseable contar con información local acerca de la resistencia, especialmente al tratar infecciones severas. Según sea necesario, se debiera solicitar el asesoramiento de un experto cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que resulte discutible la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos, la vida media plasmática promedio es de aproximadamente 1 hora, el volumen promedio de distribución es de aproximadamente 0,25 l/kg y el clearance promedio es 239 ml/min con 500 mg cayendo a 205 mL/min con 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg infundidas durante 30 minutos entregan valores promedio de C_{max} de aproximadamente 23, 49 y 115 $\mu\text{g/L}$, respectivamente, lo que corresponde a valores de AUC de 39,3 $\mu\text{g.h/mL}$, 62,3 $\mu\text{g.h/mL}$ y 153 $\mu\text{g.h/mL}$. Después de una infusión durante 5 minutos, los valores de C_{max} son 52 y 112 $\mu\text{g/ml}$ luego de dosis de 500 y 1000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas en sujetos con la función renal normal no se produce acumulación de meropenem.

Un estudio de 12 pacientes que, después de una cirugía, recibieron 1000 mg de meropenem cada 8 horas para tratar infecciones abdominales mostró una C_{max} y vida media comparable con aquellas de sujetos normales, pero un mayor volumen de distribución, 27 litros.

Distribución

En promedio, la unión del meropenem a las proteínas plasmáticas fue de aproximadamente 2% e independiente de la concentración. Se ha demostrado que el meropenem penetra bien dentro de varios líquidos y tejidos corporales que incluyen: pulmón, secreciones bronquiales, bilis, líquido cefalorraquídeo, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Metabolismo

El meropenem se metaboliza mediante hidrólisis del anillo β -lactámico, generándose un metabolito microbiológicamente inactivo. In vitro, el meropenem muestra una reducida susceptibilidad a la hidrólisis causada por la dehidropeptidasa I humana (DHP-I) comparado con el imipenem, por lo que no se requiere administrar concomitantemente un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación

El meropenem se excreta principalmente inalterado por los riñones; aproximadamente un 70 % (50 - 75 %) de la dosis se excreta inalterada dentro de un período de 12 horas. Un 28% adicional se recupera como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal sólo representa alrededor del 12% de la dosis. El clearance renal medido y el efecto del probenecid muestran que el meropenem presenta tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal resulta en un AUC plasmática más alta y una vida media más prolongada para el meropenem. Se observaron aumentos en el AUC de 2,4 veces en pacientes con insuficiencia moderada ($CrCl$ 33-74 mL/min), 5 veces con insuficiencia moderada ($CrCl$ 4-23 mL/min) y 10 veces en pacientes con hemodiálisis ($CrCl$ < 2 mL/min) comparado con sujetos sanos ($CrCl$ > 80 mL/min). El AUC del metabolito de anillo abierto, microbiológicamente inactivo, también se vio aumentada de manera considerable en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (véase la Sección 4.2).

El meropenem es removido mediante hemodiálisis, durante la cual el clearance es aproximadamente 4 veces mayor que en pacientes anúricos.

Insuficiencia Hepática

Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica mostró la ausencia de un efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética del meropenem después de dosis repetidas.

Pacientes adultos

Estudios farmacocinéticos realizados en pacientes no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas comparado con sujetos sanos con una función renal

equivalente. Un modelo poblacional desarrollado a partir de datos en 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía, demostró una dependencia del volumen central con el peso y del clearance con el clearance de creatinina y la edad.

Niños

La farmacocinética en lactantes y niños con infección que recibieron dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostraron valores de C_{max} que se aproximaban a aquellos observados en adultos luego de dosis de 500, 1000 y 2000 mg, respectivamente. La comparación demostró para todos, salvo los sujetos más jóvenes (< 6 meses; $t_{1/2}$ 1,6 horas) una farmacocinética constante entre las dosis y vidas medias similares a aquellas observadas en adultos. Los valores promedio del clearance del 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) and 4,3 mL/min/kg (2-5 meses). Aproximadamente el 60% de la dosis se excreta en la orina, transcurridas 12 horas como meropenem, con un 12% adicional como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de niños con meningitis son aproximadamente un 20% de los niveles plasmáticos concurrentes, aunque existe una importante variabilidad entre individuos.

La farmacocinética del meropenem en neonatos que necesitan un tratamiento antiinfeccioso mostró un clearance mayor en neonatos con una mayor edad cronológica o gestacional, con una vida media promedio total de 2,9 horas. La simulación de Monte Carlo basada en un modelo farmacocinético poblacional demostró que un régimen de administración de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un 60% de $T > MIC$ para la *P. aeruginosa* en el 95% de los recién nacidos prematuros y el 91% de los neonatos de término.

Adultos mayores

Estudios farmacocinéticos en adultos mayores sanos (65-80 años) han demostrado una reducción en el clearance plasmático, lo que se correlacionó con una reducción, asociada con la edad, del clearance de creatinina, y una reducción más pequeña en el clearance no renal. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores, excepto en los casos de insuficiencia renal moderada a severa (véase la sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Estudios en animales indican que el meropenem es bien tolerado por el riñón. Se observaron signos histológicos de daño tubular renal en ratones y perros solo con dosis de 2000 mg/kg y superiores.

El meropenem generalmente resulta bien tolerado por el SNC. Se observaron efectos sólo a dosis muy altas de 2000 mg/kg y superiores.

La LD_{50} i.v. del meropenem en roedores es mayor que 2000 mg/kg. En estudios con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración sólo se observaron efectos menores, incluyendo una pequeña disminución en los parámetros eritrocitarios y un incremento en el peso del hígado en perros con una dosis de 500 mg/kg.

No se observó evidencia de potencial mutagénico en las 5 pruebas realizadas y ninguna evidencia de toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico en los estudios conducidos con el nivel más alto posible de dosis en ratas y monos. (El nivel de dosis sin

efecto de una pequeña reducción en el peso corporal F1 en ratas fue de 120 mg/kg).

No se observó evidencia de un aumento en la sensibilidad al meropenem en animales jóvenes comparado con animales adultos. La formulación intravenosa resultó bien tolerada en los estudios en animales. La formulación intramuscular provocó una necrosis reversible en el lugar de la inyección.

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

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

MERONEM incluye el excipiente carbonato de sodio anhidro.

6.2 Incompatibilidades

MERONEM es compatible con los líquidos de infusión enumerados en la sección 6.4.

MERONEM no debe mezclarse con o adicionarse a soluciones que contengan otros fármacos.

6.3 Vida útil

Consulte la fecha de caducidad en la caja externa.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

No almacenar por sobre los 30°C.

No congelar.

Una solución para la inyección en bolo se prepara disolviendo el medicamento MERONEM en agua para inyectables a una concentración final de 50 mg/mL. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de la solución preparada para la inyección en bolo mientras está en uso es de 3 horas hasta los 25°C o 16 horas refrigerada (2-8°C).

La solución para infusión se prepara disolviendo el medicamento MERONEM en solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión o bien en solución de glucosa (dextrosa) al 5% para infusión hasta obtener una concentración final de 1 a 20 mg/mL. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de la solución para infusión mientras está en uso es de 3 horas hasta los 25°C o 16 horas refrigerada (2-8°C). Las soluciones reconstituidas de MERONEM en solución de glucosa (dextrosa) al 5% deben utilizarse inmediatamente.

Las soluciones reconstituidas no deben congelarse.

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

References:

- 1 Kreuger, WA, Schroeder, TH, Hutchison, M, Hoffmann, E, Dietrich, H-J, Heining, A, Erley, C, Wehrle, A and Untertl, K
Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration
Antimicrobial Agents Chemother 1998 42 2421-2424; [INF.000-070-796]
- 2 Kreuger, WA, Neeser, G, Schuster, H, Schroeder, TH, Hoffmann, E, Heining, A, Dietrich, H-J, Forst, H and Untertl, KE
Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous haemofiltration
Chemotherapy 2003 49 280-286; [INF.000-070-797]
- 3 Tegeder, I, Neumann, F, Bremer, F, Brune, K, Lötsch, J and Gesslinger, G
Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration.
Clin Pharmacol Ther 1999, 65 50-57; [INF.000-070-798]
- 4 Mouton, JW and van der Anker, NJ: Meropenem Clinical Pharmacokinetics: Clinical Pharmacokinetics, 1995, 28,n 275-286; [INF.000-070-865].
- 5 Study 66; 1993-10-28 (28oct93) (Volume 2.50) 10 "A Study To Assess The Tolerance And Pharmacokinetics Of Intravenous Doses Up To 2 G Of Meropenem (Ici 194,660) In Healthy Male Volunteers" (Study No. 3591il/0066) (6/Ic/1002226) (Book 1 Of 2); [Inf.000-026-415]
- 6 A Bedikan, M P Okamoto, R K Nakahiro, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy (AAC)* 1994 151-154; [INF.000-070-802]
- 7 Hutchison, M., Faulkner, K.L., Turner, P.J., Hawarth, S.J., Sheikh, W., Nadler, H., and Pitkin, D.H. (1995) A compilation of meropenem tissue distribution data. *Journal of Antibiotic Chemotherapy*, 36 Supplement A, 43-56; [INF.000-070-868]
- 8 M Fukasawa, Y Sumita, E T Harabe, et al. Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I, *Antimicrobial Agents & Chemotherapy (AAC)* 1992 1577-79; [INF.000-070-803]
- 9 Drusano and Hutchison, The Pharmacokinetics of Meropenem; *Scandinavian Journal of Infectious Disease* 1995, Supplement 96, 11-16; [INF.000-070-863]
- 10 Mouton, JW and van der Anker, NJ: Meropenem Clinical Pharmacokinetics: Clinical Pharmacokinetics, 1995, 28,n 275-286; [INF.000-070-865].
- 11 A Leroy, J P Fillastre, F Borsa-Lebas, et al. Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194, 600) and its metabolite (ICI 213, 689) in healthy subjects and in patients with renal impairment, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1992 36, 2794-2798 [INF.000-070-801].
- 12 Mouton, JW and van der Anker, NJ: Meropenem Clinical Pharmacokinetics: Clinical Pharmacokinetics, 1995, 28,n 275-286; [INF.000-070-865].

13. Li, C, Kuti, JL, Nightingale, CH and Nicholau, DN, Population Pharmacokinetic Analysis of Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Adult Patients. *J Clin Pharmacol* 2006 46 1171- 1178; [INF.000-070-800]
14. JL Blumer, MD Reed, GL Kearns, et al. 1995. Sequentia, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy (AAC)* 39 1721-25; [INF.000-070-871]
15. Mouton, JW and van der Anker, NJ: Meropenem Clinical Pharmacokinetics: Clinical Pharmacokinetics, 1995, 28,n 275-286; [INF.000-070-865].
16. John S Bradley, MD, Jason B Sauberan, PharmD et al., Meropenem Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Monte Carlo Simulation in the Neonate; *Paediatric Infectious Disease* 2008 17 794-9; [INF.000-070-886]
17. B Ljungberg and Nilsson-Ehle; Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy (AAC)* 1992 36 1437-1440; [INF.000-070-872]
18. SERM Clinical Overview: 2010 Changes post Merrem EU harmonization relating to:
 (1) 2 g and 40 mg/kg bolus dosage; (2) hypersensitivity; (3) potential interaction with valproic acid; (4) convulsions; (5) event frequencies [INF.000-065-411]
19. Clinical Overview Clarify Changes Post Harmonization, : MERREM CO supporting clarifying changes post harmonization [INF.000-066-678]
21. *EMA Monthly Report Pharmacovigilance Working Party January 2010*
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Valproic_acid/CMDh_PhVWP_017_2010_Valproic.pdf ; CMDh_PhVWP_017_2010_Valproic Acid; [INF.000-070-832]
22. MERREM™ /MERONEM™ (meropenem), Clinical Overview on meropenem and effects on the ability to drive; 2010 Abbreviated Title (Effects on Driving) [INF.000-067-607]
23. Core Data Sheet: Justification for Change to Posology and Method of Administration Section Regarding Dosage for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and/or *Acinetobacter* spp [INF.000-134.273.2.0]
24. Core Data Sheet: Justification for Change to IV Storage Times [INF 000.134.274.6.0]
25. *SERM-associated* Clinical Overview on the Transmission of meropenem in human breast milk [INF.000-141-299]
26. Core Data Sheet: Justification for Change to Preclinical Safety Data MERREM/ MERONEM™, IV, 50 mg, 1 g [INF.000-144-332]
27. *SERM-associated* Clinical Overview on Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome) [ANGEL Doc ID-003003406]
28. January 2018_Meropenem_2.5 Clinical Overview_ Updates To Sections 4.4 And 4.8 Of The Core Data Sheet