FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem Kabi 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Meropenem Kabi 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meropenem Kabi 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión
Cada vial/frasco contiene la cantidad de meropenem (trihidrato) equivalente a 500 mg de meropenem (anhidro).

Meropenem Kabi 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión
Cada vial/frasco contiene la cantidad de meropenem (trihidrato) equivalente a 1.000 mg de meropenem (anhidro).

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial/frasco de 500 mg contiene 1,96 mmol (o 45,13 mg) de sodio.

Cada vial/frasco de 1.000 mg contiene 3,92 mmol (o 90,25 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo blanco o amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Meropenem Kabi está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses (ver secciones 4.4 y 5.1):

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

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

Meropenem Kabi puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que es debida a una infección bacteriana.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Las tablas 1 y 2 expuestas a continuación muestran las recomendaciones generales para el tratamiento. La dosis administrada de meropenem y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluyendo su gravedad y la respuesta clínica.

Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como las infecciones debidas a especies de bacterias menos sensibles (por ejemplo *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), o infecciones muy graves, puede ser particularmente apropiada una dosis de hasta 2 g tres veces al día en adultos y adolescentes, y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día en niños.

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

Tabla 1

Adultos y adolescentes

Infección	Dosis a ser administrada cada 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intra-abdominales	500 mg o 1 g
Infecciones intra- y post-parto	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	1 g

Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6).

Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa en bolus durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa en bolus.

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

Tabla 2

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	**Dosis** (basada en un rango de "unidad" de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver tabla anterior)	**Frecuencia**
26 -50	1 unidad de dosis	cada 12 horas
10 -25	media unidad de dosis	cada 12 horas
< 10	media unidad de dosis	cada 12 horas

Meropenem se elimina por hemodiálisis y hemofiltración. Se debe administrar la dosis necesaria tras la finalización del ciclo de hemodiálisis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Insuficiencia hepática
No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

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

Población pediátrica

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

Niños desde 3 meses hasta 11 años y con un peso de hasta 50 kg
En la siguiente tabla se indican los regímenes de dosis recomendados:

Tabla 3

Infección	Dosis a ser administrada cada 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación y neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica.	10 ó 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario	10 ó 20 mg/kg
Infecciones complicadas intra-abdominales	10 ó 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	10 ó 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

Niños con un peso superior a 50 kg,
Se debe administrar dosis de adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

Forma de administración
Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6). Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante un bolus intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolus.

Precauciones a tener en cuenta antes de manipular o administrar el medicamento
Para las instrucciones tras la reconstitución /dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1..
Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipersensibilidad grave (por ejemplo reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo penicilinas o cefalosporinas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

Si tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el medicamento y tomar las medidas adecuadas. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como sindrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes tratados con meropenem (ver sección 4.8). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, el tratamiento se debe discontinuar inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Con otros antibióticos beta-lactámicos se han reportado reacciones de hipersensibilidad que progresaron al síndrome de Kounis (coronariopatía alérgica aguda por espasmo arterial que puede resultar en infarto de miocardio, véase sección 4.8).

Rabdomiólisis
Se ha reportado rabdomiólisis con el uso de meropenem. Si se observan signos o síntomas de rabdomiólisis, se debe suspender el meropenem e iniciar la terapia adecuada (véase sección 4.8).

Colitis asociada a antibióticos
Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido meropenem, se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, pudiendo oscilar su gravedad desde leve hasta amenazante para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de meropenem (ver sección 4.8). Se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento con meropenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioidesdifficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

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

Lesión hepática inducida por fármacos (DILI)La función hepática se debe monitorizar exhaustivamente durante el tratamiento con meropenem

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

debido al riesgo de DILI (ver sección 4.8). Si se produce una DILI grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento según esté clínicamente indicado. Solo se retomará el tratamiento con meropenem si se considera esencial.

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

Prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs)
Durante el tratamiento con meropenem puede desarrollarse test de Coombs positivo, directo o indirecto.

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

Meropenem Kabi contiene sodio.

Meropenem Kabi 500 mg: Este medicamento contiene aproximadamente 45,13 mg de sodio por vial/frasco, equivalente al 2,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Meropenem Kabi 1 g: Este medicamento contiene aproximadamente 90,25 mg de sodio por vial/frasco, equivalente al 4,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción con medicamentos, con la excepción de probenecid. Éste compite con meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe su excreción renal , con el consiguiente aumento de la vida media de eliminación y concentración plasmática del mismo. Si se co-administra probenecid con meropenem, se requiere precaución.

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

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes, o son limitados, sobre la utilización de meropenem en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo.

Lactancia

Se ha observado que pequeñas cantidades de meropenem se excretan en la leche humana. Meropenem Kabi no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En una revisión de 4.872 pacientes con 5.026 exposiciones a tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el fármaco comunicadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3%), rash (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1%). Los acontecimientos adversos de laboratorio relacionados con meropenem comunicados más frecuentemente fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de los enzimas hepáticos (1,5-4,3%).

Las reacciones adversas recogidas en la tabla con una frecuencia “no conocida”, no se observaron en los 2.367 pacientes que fueron incluidos en los estudios clínicos pre-autorización con meropenem vía intravenosa e intramuscular, pero se han notificado durante el periodo postcomercialización.

En la siguiente tabla se recogen todas las reacciones adversas por órgano y sistema y frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4

Clasificación por órgano y sistema	**Frecuencia**	**Acontecimiento**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	trombocitemia
	Poco frecuentes	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	No conocida	agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	angioedema, anafilaxis (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	cefalea
	Poco frecuentes	parestesia
	Raras	convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Poco frecuentes	colitis asociada a antibiótico (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de deshidrogenasa láctica sanguínea
	Poco frecuentes	aumento de bilirrubina sanguínea
	Poco frecuentes	Lesión hepática inducida por fármacos*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción , prurito
	Poco frecuentes	urticaria ,necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme (ver sección 4.4).
	No conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Rabdomiólisis
	Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipocalemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	inflamación, dolor
	Poco frecuentes	tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección

* DILI incluye hepatitis e insuficiencia hepática.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de Kounis

Se ha notificado de síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos beta-lactámicos (véase la sección 4.4).

Población pediátrica

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Puede ser posible una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta, tal como se describe en la sección 4.2. La experiencia postcomercialización limitada indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosificación, éstas son consecuentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en cuanto a gravedad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

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

La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, carbapenémicos, código ATC: J01DH02

Mecanismo de acción

Meropenem ejerce su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, ligándose a las proteínas de unión a penicilina (PBPs).

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica (PK/PD)
De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha mostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la CIM (T > CIM) se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró actividad cuando las concentraciones en plasma excedieron la CIM de los organismos infectantes durante aproximadamente el 40 % del intervalo de dosis. Este objetivo no se ha establecido clínicamente.

Mecanismo de resistencia
La resistencia bacteriana a meropenem puede aparecer como resultado de: (1) el descenso de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) la reducción de la afinidad de las PBPs diana, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de expulsión, y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenemes.

En la Unión Europea se han notificado colonias localizadas de infecciones debidas a bacterias resistentes a carbapenemes.

No hay resistencia cruzada basada en la diana entre meropenem y agentes de las clases quinolona, aminoglicósido, macrólido y tetraciclina. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y/o bomba(s) de eflujo.

Puntos de corte de la pruebas de sensibilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para meropenem y se enumeran en el siguiente enlace: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic breakpoints_en.xlsx

La prevalencia de resistencias paralas especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

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

Especies frecuentemente sensibles
Aerobias Gram-positivas
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (sensible a meticilina) [£]
Especies de *Staphylococcus* (sensible a meticilina) incluyendo *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Grupo B)
Grupo de *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus y S. intermedius)*
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobias Gramnegativas
Citrobacter freudii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaerobias Gram-positivas
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Especies de *Peptostreptococcus (*incluyendo *P. micros, P anaerobius, P. magnus)*

Anaerobias Gram-negativas
Bacteroides caccae
Grupo de *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobias Gram-positivas
Enterococcus faecium[$†]

Aerobias Gram-negativas
Especies de *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Organismos inherentemente resistentes
Aerobios Gram-negativos
Stenotrophomonas maltophilia
Especies de *Legionella*

Otros microorganismos
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En individuos sanos la semivida media plasmática es aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es 287 ml/min a 250 mg, cayendo a 205 ml/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg en perfusión durante 30 minutos, dan unos valores de C_{max} media de aproximadamente 23, 49 y 115 µg/ml respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 µg.h/ml. Los valores de C_{max} después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 µg/ml tras dosis de 500 y 1000 mg respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a individuos con función renal normal, no hay acumulación de meropenem.

Un estudio en 12 pacientes a los que se administró 1000 mg de meropenem cada 8 horas tras cirugía para infecciones intraabdominales, mostró una C_{max} y semivida comparables a individuos normales, pero un mayor volumen de distribución de 27 l.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas promedio de meropenem fue aproximadamente del 2% y fue independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos) la farmacocinética es biexponencial, pero es mucho menos evidente tras 30 minutos de perfusión. Se ha mostrado que meropenem penetra de forma adecuada en fluidos y tejidos corporales: incluyendo pulmón, secreciones bronquiales, bilis, fluido cerebroespinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Metabolismo o Biotransformación

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación

Meropenem se excreta inalterado principalmente a través de los riñones; aproximadamente el 70% (50-75%) de la dosis se excreta inalterada en 12 horas. Se recupera un 28% adicional como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación por las heces representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal determinado y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal
Una insuficiencia renal da lugar a un AUC en plasma mayor y a una semivida más prolongada de meropenem. Existieron aumentos de 2,4 veces el AUC en pacientes con una insuficiencia moderada (CrCL 33-74 ml/min), de 5 veces en una insuficiencia grave (CrCL 4-23 ml/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL < 2 ml/min), en comparación con individuos sanos (CrCL > 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal, el AUC del metabolito con el anillo abierto microbiológicamente inactivo aumentó también considerablemente. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

Meropenem se elimina por hemodiálisis, siendo el aclaramiento aproximadamente 4 veces mayor durante la hemodiálisis que en pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática
Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica no muestra efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de meropenem tras dosis repetidas.

Pacientes adultos
Estudios de farmacocinética realizados en pacientes, no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas frente a individuos sanos con función renal equivalente. Un modelo de población desarrollado a partir de datos de 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía, mostró que el volumen central depende del peso, y que la eliminación depende del aclaramiento de creatinina y de la edad.

Pediatría
En niños con infección, la farmacocinética de las dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de C_{max} aproximados a aquellos en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consecuente entre las dosis y las semividas similar a aquellas observadas en los adultos, en todos salvo en los individuos más jóvenes (< 6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). Los valores medios de eliminación de meropenem fueron 5,8 ml/min/kg (6-12 años), 6,2 ml/min/kg (2-5 años), 5,3 ml/min/kg (6-23 meses) y 4,3 ml/min/kg (2-5 meses). Aproximadamente el 60% de la dosis se excreta en orina durante 12 horas como meropenem, con un 12% adicional como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de niños con meningitis son aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos simultáneos, aunque hay una variabilidad interindividual significativa.

La farmacocinética de meropenem en neonatos que necesitan tratamiento anti-infeccioso mostró una eliminación mayor en neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una semivida promedio global de 2,9 horas. La simulación de Montecarlo basada en un modelo de población de FC mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un 60%T>CIM para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término.

Pacientes de edad avanzada
Estudios de farmacocinética en individuos sanos de edad avanzada (65-80 años) han mostrado una reducción en el aclaramiento plasmático, que se corresponde con una reducción del aclaramiento de creatinina asociado a la edad, y una reducción menor en la eliminación no renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes geriátricos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave (ver sección 4.2)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

No hubo evidencia de aumento de sensibilidad a meropenem en animales jóvenes en comparación con los adultos. La formulación intravenosa se toleró satisfactoriamente en los estudios con animales.
En los estudios en animales, el único metabolito de meropenem presentó un perfil similar de toxicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbonato de sodio.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Viales de 20 ml: 4 años
Frascos de 50 y 100 ml: 3 años.

Administración de inyección intravenosa en bolus
Una solución para inyección en bolus se prepara disolviendo el medicamento en agua para preparaciones inyectables hasta una concentración final de 50 mg/ml. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de empleo para una solución preparada para inyección en bolus es de 1 hora hasta 25 ºC o bajo condiciones de refrigeración (2-8 ºC).
Desde el punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica.
Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

Administración por perfusión intravenosa
Una solución para perfusión se prepara disolviendo el medicamento en una solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9%, o en una solución para perfusión de dextrosa al 5%, hasta una concentración final de 1 a 20 mg/ml. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de empleo para una solución preparada para perfusión utilizando la solución de cloruro sódico al 0,9% es de 6 horas hasta 25 ºC o de 24 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8 ºC).
Desde un punto de vista microbiológico el producto debe utilizarse inmediatamente, a menos que el método

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica.
Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida del producto en una solución de dextrosa al 5% se debe utilizar inmediatamente.

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
No congelar.

Para condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituído/diluído, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Meropenem Kabi 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión
Viales de vidrio de 20 ml y frascos de vidrio incoloros de 100 ml, cerrados con tapón de goma bromobutílico y sellado con cápsula de aluminio.

Meropenem Kabi 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión
Viales de vidrio de 20 ml y frascos de vidrio incoloros de 50 ml y 100 ml, cerrados con tapón de goma bromobutílico y sellado con cápsula de aluminio.

Este medicamento se suministra en envases de 1 ó 10 viales/frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inyección
Para emplear meropenem en inyección intravenosa en bolus se debe reconstituir con agua estéril para inyección.

Perfusión
Los viales/frascos de meropenem para perfusión intravenosa se pueden reconstituir directamente con soluciones para perfusión de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%.
Cada vial/frasco es para un único uso.
Para la reconstitución y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.
La solución se debe agitar antes de utilizar.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A.U.
Marina 16-18, 08005 – Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meropenem Kabi 1.000 mg: 72.611
Meropenem Kabi 500 mg: 72.610

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/Mayo/2011

Fecha de la última renovación: 30/Abril/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios