

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meropenem Sandoz 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 500 mg de meropenem anhidro.
Excipientes: Cada vial contiene 2,0 mmol (45 mg) de sodio

Tras reconstitución con 10 ml de disolvente la concentración de meropenem es de 50 mg/ml.

Meropenem Sandoz 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 1000 mg de meropenem anhidro.
Excipientes: El contenido en sodio de cada vial es de 4,0 mmol (90 mg) de sodio

Tras reconstitución con 20 ml de disolvente la concentración de meropenem es de 50 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.
Polvo cristalino blanco o amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Meropenem 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, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial
- 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.

Meropenem puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre la cual se sospecha es debida a infección bacteriana.

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

4.2 Posología y forma de administración

Las tablas a continuación aportan recomendaciones generales para la dosificación.

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 nosocomiales debidas a *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp., puede ser particularmente apropiada una dosis de hasta 2

g tres veces al día en adultos y adolescentes, y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día en niños.

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

Adultos y adolescentes

Infección	Dosis a ser administrada cada 8 horas
Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial	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.

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	mitad de una unidad de dosis	cada 12 horas
< 10	mitad de una unidad de dosis	cada 24 horas

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

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

Insuficiencia hepática

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

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:

Infección	Dosis a ser administrada cada 8 horas
Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas intra-abdominales	10 o 20 mg/kg
Infecciones intra- y post-parto	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg 1 g
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.

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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

Hipersensibilidad grave (p. ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (p. ej. 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.

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 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 uso del medicamento y tomar las medidas adecuadas.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido meropenem, se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, pudiendo oscilar en 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 *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo..

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

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis), durante el tratamiento con meropenem debe monitorizarse estrechamente la función hepática (ver sección 4.8).

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).

Durante el tratamiento con meropenem puede desarrollarse test de Coombs positivo, directo o indirecto. No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico/valproato de sodio (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes

Meropenem Sandoz contiene sodio.

Meropenem Sandoz 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión contiene aproximadamente 2,0 mmol (45 mg) por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio

Meropenem Sandoz 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión contiene aproximadamente 4,0 mmol (90 mg) por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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. Se requiere precaución si se co-administra probenecid con meropenem.

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 de 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 con agentes carbapenemes no se considera controlable, 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 anticoagulantes orales.

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 desconoce si meropenem se excreta en la leche. Meropenem se detecta a concentraciones muy bajas en leche materna en animales. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o si se interrumpe/evita el tratamiento con meropenem, teniendo en cuenta el beneficio de la terapia para la mujer.

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.

4.8 Reacciones adversas

En una revisión de 4.872 pacientes con 5.026 exposiciones a tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento 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 post-comercialización.

En la siguiente tabla se recogen todas las reacciones adversas por órgano y sistema y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
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	dolor de cabeza
	Poco frecuentes	paraestesia
	Raras	convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	diarrea, vómitos, náusea, dolor

	No conocida	abdominal 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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	rash, prurito
	Poco Frecuentes	urticarial
	No conocida	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	inflamación, dolor
	Poco frecuentes	tromboflebitis
	No conocida	dolor en el lugar de la inyección

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 limitada experiencia postcomercialización indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosis, 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, carbapenemes, 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 eflujo, y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenems.

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

No hay resistencia cruzada basada en la diana entre meropenem y agentes tipo 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

A continuación se indican los puntos de corte clínicos para la determinación de la CIM según el EUCAST (“European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”)

Puntos de corte clínicos de la CIM para meropenem según el EUCAST (05-06-2009, v 3.1)

Organismo	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Otros estreptococos	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ and <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobios Gram-positivo	≤ 2	> 8
Anaerobios Gram-negativo	≤ 2	> 8
Puntos de corte no asociados a especies ⁵	≤ 2	> 8

¹ Los puntos de corte de meropenem para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en meningitis son 0,25/1 mg/l.

² Las cepas con valores de CIM por encima del punto de corte S/I son raras o no se han notificado todavía. Se deben repetir las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de tales cepas aisladas y enviarlas a un laboratorio de referencia si se confirma el resultado. Las cepas aisladas confirmadas con una CIM por encima del punto de corte de resistencia actual (en cursiva), deben notificarse como resistentes hasta que haya una evidencia acerca de la respuesta clínica.

³ La sensibilidad de estafilococos a meropenem se deriva de la sensibilidad a meticilina.

⁴ Los puntos de corte de meropenem en *Neisseria meningitidis* se refieren solo a meningitis.

⁵ Los puntos de corte no asociados a especies han sido determinados principalmente a partir de datos de PK/PD y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Se emplean para especies no mencionadas en la tabla y notas al pie de tabla.

-- = No se recomiendan pruebas de sensibilidad ya que la especie es un objetivo limitado para el tratamiento con el medicamento.

Para las especies seleccionadas, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, y es deseable una información local sobre dicha resistencia, particularmente cuando se

tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable en al menos algunos tipos de infecciones.

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

Especies frecuentemente sensibles

Aerobios Gram-positivo

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*, and *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobios Gram-negativo

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri *Enterobacter aerogenes*

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobios Gram-positivo

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (including *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobios Gram-negativo

Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobio Gram-positivo

Enterococcus faecium†

Aerobios Gram-negativo

Especies de *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos inherentemente resistentes

Aerobios Gram-negativo

Stenotrophomonas maltophilia

Especies de *Legionella*

Otros misrorganismos

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§Especies que muestran sensibilidad natural intermedia

€Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a meropenem

‡Tasa de resistencia $\geq 50\%$ en uno o más de los países de la UE.

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 1.000 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 1.000 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% e independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos) la farmacocinética es biexponencial, pero es mucho menos evidente tras 30 minutos de perfusión. Se ha mostrado que meropenem penetra de forma adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales: incluyendo pulmón, secreciones bronquiales, bilis, fluido cerebroespinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Metabolismo

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.

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 en 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 una semivida más prolongada para meropenem. Existieron aumentos del AUC de 2,4 veces 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 para 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 en 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía, mostró que el volumen central depende del peso, y la eliminación del aclaramiento de creatinina y la edad.

Pediatría

En niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de C_{max} aproximados a aquellos en adultos tras dosis de 500, 1.000 y 2.000 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 necesita 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 ajuste de dosis en pacientes geriátricos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave (ver sección 4.2)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales indican que meropenem se tolera adecuadamente por el riñón. La evidencia histológica del daño tubular renal se observó en ratones y perros solamente a dosis de 2.000 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 1.000 mg/kg. La DL₅₀ intravenosa de meropenem en roedores es superior a 2.000 mg/kg.

En estudios a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, se observaron únicamente efectos menores, incluyendo una disminución en los parámetros de los hematíes en perros. En los estudios en ratas hasta 750 mg/kg y en monos hasta 360 mg/kg, no existió evidencia de potencial mutagénico en una batería convencional de tests, ni tampoco toxicidad en la reproducción, incluyendo potencial teratogénico.

En un estudio preliminar en monos existió una mayor incidencia de abortos a 500 mg/kg.

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 anhidro

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Envase cerrado:

2 años

Tras la reconstitución:

Las soluciones reconstituídas para inyección o perfusión intravenosa deben utilizarse inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o perfusión intravenosa, no debe exceder de una hora.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

No congelar la solución reconstituída

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Meropenem Sandoz 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:

674 mg de polvo en un vial de 20 ml vidrio tipo I con tapón (goma de bromobutilo de color gris con una tapa preesterilizada de aluminio flip-off con disco de plástico).

Meropenem Sandoz 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:

1348 mg de polvo en un vial de 30 ml de vidrio tipo I con tapón (goma de bromobutilo de color gris con una tapa preesterilizada de aluminio flip-off con disco de plástico).

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

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 (5 ml por 250 mg de meropenem). Tras reconstitución la concentración aproximada es de 50 mg/ml. La solución reconstituída es de color transparente a amarilla.

Perfusión

Los viales para perfusión intravenosa de meropenem se pueden reconstituir directamente con soluciones para perfusión de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5% para perfusión de un volumen de 50-200 ml.

Cada vial es sólo 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

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda Osa Mayor, nº4
28023 (Aravaca) Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2010