

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Archifar 500 mg Polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Archifar 1 g Polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 500 mg y 1 g de meropenem anhidro, respectivamente.

Excipiente con efecto conocido: sodio

Cada vial de 500 mg contiene 104 mg de carbonato sódico que equivalen a aproximadamente 2.0 mEq de sodio (aproximadamente 45 mg).

Cada vial de 1 g contiene 208 mg de carbonato sódico que equivalen a aproximadamente 4.0 mEq de sodio (aproximadamente 90 mg).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo cristalino blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Meropenem está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños a partir de 3 meses de edad (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

Archifar puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha debida a infección bacteriana.

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las tablas a continuación aportan 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 *Enterobacteriaceae*, *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).

Adultos y adolescentes

<i>Infección</i>	<i>Dosis a ser administrada cada 8 horas</i>
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.

<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</i>	<i>Dosis (basada en un rango de "unidad" de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver tabla anterior)</i>	<i>Frecuencia</i>
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).

Dosis en pacientes geriátricos

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:

<i>Infeción</i>	<i>Dosis a ser administrada cada 8 horas</i>
Neumonía grave, incluyendo neumonía adquirida en el hospital y asociada a ventilación	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.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (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 de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp

La resistencia de *Enterobacteriaceae*, *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.

Colitis asociada a antibióticos

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 la peristalsis.

Convulsiones

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

Monitorización de la función hepática

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

Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo

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).

Archifar contiene sodio

Archifar 500 mg contiene 45 mg de sodio por vial, lo que equivale al 2,25% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Archifar 1 g contiene 90 mg de sodio por vial, lo que equivale al 4,5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio 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.

Probenecid 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 que el INR debe monitorizarse 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.

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 reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo.

Lactancia

Se ha notificado que pequeñas cantidades de meropenem se excretan por la leche humana.. Meropenem no se debe utilizar durante la 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%).

Riesgos tabulados de reacciones adversas

En la tabla posterior 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 ($< 1/10.000$); 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.

<i>Clasificación por órgano y sistema</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Acontecimiento</i>
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, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	rash, prurito
	Poco frecuentes	urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	No conocida	Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas

<i>Clasificación por órgano y sistema</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Acontecimiento</i>
		Sistémicos (Síndrome de DRESS)
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, dolor en el lugar de la inyección

Población pediátrica

Archifar 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.

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, 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 (FC/FD)

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 PBP's 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 carbapenemes.

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 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

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 (11-02-2013, v 3.1)

Organismo	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	Nota ⁶	Nota ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Viridans</i> grupo <i>streptococci</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ³	Nota ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} y <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0.25	> 0.25
Anaerobios Gram-positivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobios Gram-negativos	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
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 mg/l (Sensible) y 1 mg/l (Resistente).

² Las cepas aisladas con valores de CIM por encima del punto de corte sensible son muy 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 unos valores de CIM por encima del punto de corte de resistencia actual, deben notificarse resistentes hasta que haya una evidencia acerca de la respuesta clínica.

³ La sensibilidad de estafilococos a carbapenemes se deriva de la sensibilidad a cefoxitina.

⁴ Los puntos de corte se refieren solo a meningitis.

⁵ Los puntos de corte no asociados a especies han sido determinados usando datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de CIM de especies específicas. Se emplean sólo para organismos que no tienen puntos de corte específicos. Los puntos de corte no asociados a especies se basan en las siguientes dosis: Puntos de corte EUCAST aplican a 1 g de meropenem 3 veces al día administrado vía

intravenosa durante 30 minutos como la dosis más baja. Se tuvo en cuenta para infecciones graves y en la fijación del punto de corte I/R la dosis de 2 g 3 veces al día.

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

-- = No se recomiendan pruebas de sensibilidad ya que las especies son un objetivo limitado para el tratamiento con el fármaco. Las cepas aisladas se pueden comunicar como R sin ensayo previo.

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

Aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)^f

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 Gram-negativas

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

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

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 $\geq 50\%$ 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

Absorción

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 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Los valores de C_{max} después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 $\mu\text{g/ml}$ 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% e independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos) la farmacocinética es bi-exponencial, 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.

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 co-administración 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 fecal 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.

Población pediátrica

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, 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.

Geriatría

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 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 DL₅₀ IV 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, 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 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 sódico

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

3 años

Tras la reconstitución

Administración de inyección intravenosa en bolus

Una solución para inyección en bolus se prepara disolviendo el medicamento en agua para inyección 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 3 horas hasta 25°C o 12 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

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

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 3 horas hasta 25°C o 24 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

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

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I transparente de 20 ml y 30 ml.

Este medicamento se suministra en envases de 1, 10, 25, 50 y 100 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.

La solución se debe agitar antes de utilizar.

Cada vial es sólo para un único uso.

Se recomienda usar soluciones recién preparadas.

Inyección

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

Perfusión

Los viales para perfusión intravenosa de meropenem se pueden reconstituir directamente con soluciones para perfusión de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5%.

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

Medochemie Iberia, S.A.
Rua José Maria Nicolau, nº6, 7ºB,
São Domingos de Benfica, 1500 662 Lisboa,
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020