

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem Hikma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Meropenem Hikma 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meropenem Hikma 500 mg
Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 500 mg de meropenem anhidro.

Meropenem Hikma 1 g
Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 1 g de meropenem anhidro.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial de 500 mg contiene 104 mg de carbonato de sodio lo que equivale a 2 mEq de sodio (aproximadamente 45 mg).

Cada vial de 1 g contiene 208 mg de carbonato de sodio lo que equivale a 4 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 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 mayores de 3 meses (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía grave, incluyendo neumonía nosocomial y neumonía 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

Meropenem Hikma puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que es debida a una 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.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 debidas a especies de bacterias menos sensibles (por ejemplo *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *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

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 inyectable intravenoso 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 inyectable intravenoso 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).

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:

Infeción	Dosis a ser administrada cada 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía nosocomial 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 inyectable intravenoso en bolus.

4.3. Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano de tipo 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 de tipo 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 grave y ocasionalmente mortal (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 potencialmente mortal. 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.

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).

Población pediátrica

Meropenem 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.

Meropenem Hikma contiene sodio.

Meropenem Hikma 500 mg: Este medicamento contiene 45 mg de sodio por cada dosis de 500 mg, equivalente a un 2,25% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Meropenem Hikma 1 g: Este medicamento contiene 90 mg de sodio por cada dosis de 1 g, equivalente a un 4,5% de la ingesta diaria máxima 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.

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 de tipo carbapenem, 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 de tipo carbapenem 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 de forma concomitante 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 se monitorice frecuentemente, durante y justo al terminar la co-administración de antibióticos con agentes 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 reproductiva (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se ha detectado que meropenem se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Meropenem no se debe utilizar 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 las enzimas hepáticas (1,5-4,3%).

Riesgos tabulados de reacciones adversas

En la tabla siguiente 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.

Tabla 1

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Acontecimiento
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 la lactato deshidrogenasa sanguínea
	Poco frecuente	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 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

Meropenem Hikma 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.notificarm.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 (PK/PD)

De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha mostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la CMI ($T > CMI$) se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró actividad cuando las concentraciones en plasma excedieron la CMI 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 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 expulsión.

Puntos de corte

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

Puntos de corte clínicos de la CIM para meropenem según el EUCAST (2013-02-11, 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, G	nota ⁶	nota ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (infecciones no meníngeas)	≤ 2	> 2
Viridans grupo estreptococos	≤ 2	> 2

<i>Enterococcus</i> spp	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp	nota ³	nota ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ 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 ⁴	≤ 2	> 8

- Los puntos de corte de Meropenem para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en meningitis son 0,25/1 mg/l (Sensible) y 1 mg/l (Resistente).
- Las cepas aisladas con valores de CIM por encima del punto de corte sensible son muy raras o no se han notificado todavía. La identificación y el resultado del test de sensibilidad antimicrobiana en cualquiera de estas cepas se debe confirmar y la cepa debe enviarse a un laboratorio de referencia. 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.
- La sensibilidad de estafilococos a carbapenemes se deriva de la sensibilidad a cefoxitina.
- Los puntos de corte se refieren únicamente a meningitis.
- Los puntos de corte no asociados a especies han sido determinados usando datos de PK/PD y son independientes de las distribuciones de CMI 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.
- La sensibilidad de los betalactámicos a los estreptococos grupos A, B, C y G se infiere de la sensibilidad a la bencilpenicilina.

-- = No se recomiendan pruebas de sensibilidad ya que las especies son un objetivo limitado para el tratamiento con el medicamento.

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[§]

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 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 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, disminuyendo 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 microgramos (μg)/ml respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 microgramos (μg).h/ml. Los valores de C_{max} después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 microgramos (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% 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, líquido cefalorraquídeo, 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 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 media global de 2,9 horas. La simulación de Montecarlo, basada en un modelo de farmacocinética poblacional, mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un 60% $T > CMI$ para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término.

Población 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 de edad avanzada, 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 DL_{50} 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

Meropenem Hikma 500mg: Carbonato de sodio anhidro

Meropenem Hikma 1g: 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

3 años

Tras la reconstitución:

Administración inyectable intravenosa en bolus

Una solución para un inyectable en bolus se prepara disolviendo el medicamento Meropenem Hikma en agua para preparaciones inyectables, hasta una concentración final de 50 mg/ml.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso para una solución preparada para un inyectable en bolus es de 3 horas, hasta 25°C o 12 horas bajo 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.

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 glucosa (dextrosa) al 5%, hasta una concentración final de 1 a 20 mg/ml.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso 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 bajo 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.

La solución reconstituida del medicamento Meropenem Hikma en solución de glucosa (dextrosa) al 5% debe ser utilizada inmediatamente, es decir, dentro de una hora después de la reconstitución.

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

No congelar la solución reconstituida.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Meropenem Hikma 500 mg

Vial de 20 ml de vidrio transparente tipo III con tapón de goma bromobutilo y cápsula de aluminio de tipo flip-off, conteniendo 674 mg de polvo.

Meropenem Hikma 1 g

Vial de 20 ml de vidrio transparente tipo III con tapón de goma bromobutilo y cápsula de aluminio de tipo flip-off, conteniendo 1348 mg de polvo.

El medicamento se proporciona en tamaños de envase de 1 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inyectable

Para emplear meropenem como inyectable intravenoso en bolus se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables.

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%.

Cada vial es sólo para un único uso.

Para la preparación 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

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.

Estrada do Rio da M6, n°8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020

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