

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Meropenem Kalceks 500 mg

Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 500 mg de meropenem.

#### Meropenem Kalceks 1 g

Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 1 g de meropenem.

#### Excipiente con efecto conocido

Meropenem Kalceks 500 mg: cada vial contiene aproximadamente 45 mg de sodio (como carbonato de sodio).

Meropenem Kalceks 1 g: cada vial contiene aproximadamente 90 mg de sodio (como carbonato de sodio).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo de blanco a amarillo claro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Meropenem Kalceks 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 nosocomial y la asociada al respirador
- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Infecciones complicadas intraabdominales
- Infecciones durante el parto y el post-parto
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
- Meningitis bacteriana aguda

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

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

Se deben tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibióticos.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

En las tablas que figuran a continuación se aportan recomendaciones generales para el tratamiento.

En la dosis administrada de meropenem y la duración del tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluyendo su gravedad y la respuesta clínica.

Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como aquellas debidas a especies de bacterias menos sensibles (tales como *Enterobacterales*, *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 (ver la Tabla 2 a continuación).

### Adultos y adolescentes

**Tabla 1 Recomendaciones generales de dosis**

<b>Infección</b>	<b>Dosis para administrar cada 8 horas</b>
Neumonía grave, incluyendo neumonía nosocomial y asociada al respirador	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intraabdominales	500 mg o 1 g
Infecciones durante el parto y el 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 como se indica a continuación. Los datos para avalar la aplicación de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g son limitados.

**Tabla 2 Recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal**

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis (basada en el rango de “unidad” de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver la tabla anterior)</b>	<b>Frecuencia</b>
26-50	una 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 concretas 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 los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina superiores a los 50 ml/min.

### Población pediátrica

#### *Niños menores de 3 meses de edad*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los limitados datos farmacocinéticos sugieren que una posología de 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 corporal de hasta 50 kg*

En la siguiente Tabla 3 se indican los regímenes de dosis recomendados:

**Tabla 3 Recomendación de dosis para niños desde 3 meses hasta 11 años de edad y peso corporal de hasta 50 kg**

<b>Infección</b>	<b>Dosis a ser administrada cada 8 horas</b>
Neumonía grave, incluyendo neumonía nosocomial y asociada al respirador	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas intraabdominales	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

#### *Niños con peso corporal superior a 50 kg*

Se debe administrar dosis de adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

### Forma de administración

Meropenem se administra habitualmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente de 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 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolus.

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.

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 carbapenémico 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.

##### Resistencias de *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.

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

##### Reacciones de hipersensibilidad

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

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

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

##### 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 *Clostridioides 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 citólisis), 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).

#### Excipientes

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

Meropenem Kalceks 1 g: Este medicamento contiene 90 mg de sodio por vial, equivalentes a 4,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos de interacción con medicamentos, con la excepción de la probenecid.

Probenecid compite con meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe la excreción renal del meropenem 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 carbapenémicos, dando lugar en unos dos días a una disminución de un 60-100% en los niveles del ácido valproico. Debido al rápido inicio y al amplio descenso, la co-administración del ácido valproico/valproato de sodio/valpromida con agentes carbapenémicos 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 se monitorice frecuentemente, durante y justo al terminar la co-administración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales.

#### *Población pediátrica*

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

No hay datos suficientes, o estos son limitados, relativos al uso de meropenem en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso del meropenem durante el embarazo.

#### *Lactancia*

Se ha detectado que meropenem se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. 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 el uso de máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado efectos como dolor de cabeza, parestesia y convulsiones para el meropenem.

#### 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 fármaco comunicadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3%), erupción (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%).

##### *Lista tabulada de reacciones adversas*

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 4 Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	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, anafilaxia (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos psiquiátricos	Raras	Delirio
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 con el antibiótico (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre
	Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito
	Poco frecuentes	Urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme (ver sección 4.4)
	Frecuencia no conocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina y de la urea en sangre

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Inflamación, dolor
	Poco frecuentes	Tromboflebitis, dolor en el lugar de inyección

#### *Población pediátrica*

El meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses de edad. No hay evidencia de un mayor riesgo de reacciones adversas al medicamento en niños, en base a los limitados datos disponibles. Todas las notificaciones recibidas fueron consistentes con las reacciones observadas en adultos.

#### 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 (ver sección 5.2). La hemodiálisis eliminará tanto el meropenem como su metabolito.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos para uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01DH02

#### Mecanismo de acción

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

#### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s) (PK/PD)

De manera similar a otros agentes betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la CIM ( $T > CIM$ ) se correlacionan 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 al 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 a las proteínas de unión a la penicilina diana;
- (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de expulsión;
- (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los antibióticos 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, aminoglucósido, macrólido y tetraciclina. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye la impermeabilidad y/o una(s) bomba(s) de expulsión.

#### Puntos de corte

En la Tabla 5 se indican los puntos de corte clínicos para la determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM) según el el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST).

**Tabla 5 Puntos de corte clínicos de la CIM para meropenem según el EUCAST (01-01-2022, v 12.0)**

Organismo	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (no meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (no meningitis)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (no meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota <sup>1</sup>	nota <sup>1</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	nota <sup>2</sup>	nota <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (no meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (no meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	pruebas insuficientes	pruebas insuficientes
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. <sup>5</sup>	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> y <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (excepto <i>B. anthracis</i> )	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia cepacia</i>	≤ 2	> 2
Puntos de corte no asociados a especies	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> La susceptibilidad de los estafilococos a los fármacos carbapenémicos se infiere a partir de la susceptibilidad a la cefoxitina.

<sup>2</sup> La susceptibilidad de los estreptococos de los grupos A, B, C y G a las cefalosporinas se infiere a partir de la susceptibilidad a la bencilpenicilina.

- <sup>3</sup> Las colonias aisladas resistentes son muy infrecuentes o todavía no se han notificado. Deben confirmarse la identificación de tales colonias y el resultado del antibiograma y han de enviarse las colonias en cuestión a un laboratorio de referencia.
  - <sup>4</sup> Los puntos de corte correspondientes a infecciones sistémicas graves por *N. meningitis* (meningitis con o sin septicemia) se han determinado solo para el meropenem.
  - <sup>5</sup> Algunas colonias aisladas que presenten una CIM de 1 mg/l pueden albergar el gen *cfiA*.
- = No se recomiendan pruebas de susceptibilidad ya que la especie es 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*<sup>§</sup>  
*Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina)<sup>‡</sup>  
*Staphylococcus* spp. (sensible a la meticilina) incluido *Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus agalactiae* (Grupo B)  
Grupo del *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*

#### Anerobias Gram-positivas

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
*Peptostreptococcus* spp. (incluidos *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*<sup>§†</sup>

Aerobias Gram-negativas  
*Acinetobacter* spp.  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

### **Organismos inherentemente resistentes**

Aerobias Gram-negativas  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella* spp.

Otros microorganismos  
*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Especies que muestran sensibilidad natural intermedia

£ Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes al meropenem

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

Muermo y melioidosis: El uso del meropenem en el ser humano se basa en datos de sensibilidad *in vitro* a *B. mallei* y *B. pseudomallei* y en los 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 de 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 litros) y el aclaramiento medio es 287 ml/min a 250 mg, llegando a disminuir hasta 205 ml/min a 2 g. Las dosis de 500, 1.000 y 2.000 mg administradas en perfusión durante 30 minutos dan unos valores de la  $C_{m\acute{a}x}$  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 la  $C_{m\acute{a}x}$  después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112  $\mu\text{g/ml}$  tras dosis de 500 y 1.000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a individuos con actividad renal normal, no hay acumulación de meropenem.

Un estudio en 12 pacientes a los que se administraron 1.000 mg de meropenem cada 8 horas, después de una intervención quirúrgica para infecciones intraabdominales, mostró una  $C_{m\acute{a}x}$  y una semivida semejantes a las de 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, líquido cefalorraquídeo, 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 otro 28% como metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal determinado y el efecto de la 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 el 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 con un 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, 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 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 PK 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.

### Personas 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 el meropenem se tolera adecuadamente por el riñón. La evidencia histológica del daño tubular renal se observó en ratones y perros sólo a dosis de 2.000 mg/kg y superiores después de una única administración o más en monos a dosis de 500 mg/kg en un estudio de 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 DL<sub>50</sub> IV 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 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 en animales.

En los estudios en animales, el único metabolito del meropenem presentó un perfil similar de toxicidad.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio.

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

4 años

#### *Inyección intravenosa en bolus*

La solución reconstituida para inyección intravenosa debe utilizarse inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección intravenosa no debe exceder de una hora.

#### *Perfusión intravenosa*

La solución reconstituida debe diluirse inmediatamente después de la reconstitución. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe exceder de una hora.

No congelar la solución reconstituida.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación después tras la reconstitución/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro con un tapón de goma de bromobutilo con precinto de aluminio y tapón de plástico violeta (500 mg) / gris (1 g) de tipo *flip-off*. Los viales se colocan en cajas de cartón.

Presentaciones: 1 o 10 (envase clínico) viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial es para un solo uso.

Para la preparación y administración de la solución se utilizarán las técnicas asépticas habituales.

### *Inyección intravenosa en bolus*

Para administrar meropenem en inyección intravenosa en bolus se prepara reconstituyendo el medicamento en agua para preparaciones inyectables estéril hasta una concentración final de 50 mg/ml.

El tiempo de reconstitución no debe exceder 2 minutos.

### *Perfusión intravenosa*

Los viales de meropenem para perfusión intravenosa se pueden reconstituir directamente con soluciones para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa de 50 mg/ml (5%), y diluirse con el mismo disolvente hasta una concentración final de 1 a 20 mg/ml.

### *Después de la reconstitución*

El medicamento después de su reconstitución es una solución transparente, de incolora a amarilla.

El pH de la solución después de la reconstitución es de 7,3 a 8,3.

La solución se debe agitar antes de utilizar. La solución se debe inspeccionar visualmente antes de la administración para descartar partículas, daños en el envase o descoloración. Sólo se debe utilizar la solución si es transparente, de incolora a amarilla y sin partículas.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E,

Rīga, LV-1057,

Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2023

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

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