

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem Steriscience 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
Meropenem Steriscience 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meropenem Steriscience 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
Cada vial contiene trihidrato de meropenem equivalente a 500 mg de meropenem.

Excipiente con efecto conocido: cada vial contiene 45 mg de sodio (como carbonato de sodio).

Meropenem Steriscience 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
Cada vial contiene trihidrato de meropenem equivalente a 1000 mg de meropenem.

Excipiente con efecto conocido: cada vial contiene 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 pálido carente de aglomerados visibles.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Meropenem Steriscience está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de a partir de 3 meses de edad (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía grave, incluyendo neumonía nosocomial y 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

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

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### 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, debe tenerse en cuenta el tipo de infección por tratar, incluyendo su gravedad y la respuesta clínica.

Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como aquellas 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 2000 mg 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 para administrar cada 8 horas
Neumonía grave, incluyendo neumonía nosocomial y asociada a respirador	500 mg o 1000 mg
Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	2000 mg
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg o 1000 mg
Infecciones complicadas intraabdominales	500 mg o 1000 mg
Infecciones durante el parto y el post-parto	500 mg o 1000 mg
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	500 mg o 1000 mg
Meningitis bacteriana aguda	2000 mg
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	1000 mg

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

Como posibilidad alternativa, se pueden administrar dosis de hasta 1000 mg mediante inyección intravenosa rápida durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 2000 mg en adultos mediante inyección intravenosa rápida.

#### 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 que avalan la administración de estos ajustes para una unidad de dosis de 2000 mg son limitados.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis (basada en un rango de “unidad” de dosis de 500 mg o 1000 mg o 2000 mg; 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

El 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 ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

### Dosis en pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con actividad 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 del meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los limitados datos de farmacocinética indican que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado (ver sección 5.2).

#### *Niños de entre 3 meses y 11 años y con un peso de hasta 50 kg*

En la siguiente tabla se indican los regímenes de dosis recomendados:

<b>Infección</b>	<b>Dosis para administrar cada 8 horas</b>
Neumonía grave, incluyendo neumonía nosocomial y asociada a 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 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 de 15 a 30 minutos (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6). Como posibilidad alternativa, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante inyección intravenosa rápida 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 rápida.

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 carbapenémico.

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

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En la selección de meropenem para tratar a un paciente, se debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano carbapenémico en función de 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 los carbapenémicos.

##### Resistencia de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.

La resistencia de *Enterobacteriaceae*, *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 la resistencia de dichas bacterias a estos fármacos.

##### Reacciones de hipersensibilidad

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

Los pacientes que tengan antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenémicos, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles al meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con este fármaco, 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 han de tomarse 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) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), en pacientes tratados con meropenem (ver sección 4.8). Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento debe retirarse inmediatamente y se debe pautar otro alternativo.

##### Colitis por antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido el meropenem, se han comunicado colitis por antibióticos y colitis pseudomembranosa, que pueden oscilar en gravedad desde leves hasta potencialmente mortales. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante la administración de meropenem o tras ella (ver sección 4.8). Se ha de 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 carbapenémicos, incluido el meropenem, se han notificado con poca frecuencia convulsiones (ver sección 4.8).

##### Supervisión de la actividad hepática

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis), durante el tratamiento con meropenem debe supervisarse atentamente la actividad hepática (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, se debe supervisar la actividad hepática de los pacientes que tengan trastornos hepáticos preexistentes. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

##### Seroconversión de la prueba de antiglobulina (test de Coombs) directa

Durante el tratamiento con meropenem, puede arrojar un resultado positivo en el test de Coombs,

directo o indirecto.

#### Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida

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

Meropenem Steriscience contiene sodio.

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

Meropenem Steriscience 1000 mg: este medicamento contiene 90 mg de sodio por vial de 1000 mg, equivalente al 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 del probenecid. Este compite con el meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe su excreción renal, con el consiguiente aumento de la semivida de eliminación y concentración plasmática de meropenem. Si se coadministra probenecid con meropenem, se requiere precaución.

No se ha estudiado el potencial efecto del meropenem sobre la unión de otros medicamentos a proteínas o sobre 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 la concentración sanguínea del ácido valproico cuando se ha coadministrado con agentes carbapenémicos, que dan lugar, al cabo de unos dos días, a una disminución de entre un 60 % y un 100 % en la concentración de dicho ácido. Debido al rápido inicio y al amplio descenso, la coadministración de ácido valproico, valproato de sodio o 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 por vía oral, incluida la warfarina, en pacientes que han recibido simultáneamente medicamentos antibacterianos. El riesgo puede variar con la infección preexistente, la edad y el estado general del paciente, de manera que es difícil de evaluar la contribución del antibiótico al incremento en el IIN (índice internacional normalizado). Se recomienda que el IIN se supervise con frecuencia durante la coadministración de antibióticos con medicamentos anticoagulantes orales y poco después de que termine esta coadministración.

#### *Población pediátrica*

Los estudios de interacciones se han realizado solo 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 por la leche humana se excretan pequeñas cantidades de meropenem. Este fármaco no se debe utilizar durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.

#### Fertilidad

No se dispone de información relativa al efecto del meropenem sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos adversos para la fertilidad en animales (ver sección 5.3).

### 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 han notificado dolor de cabeza, parestesia y convulsiones con el meropenem.

### 4.8. Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

En una revisión de 4872 pacientes con 5026 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 el meropenem comunicados más frecuentemente fueron trombocitosis (1,6 %) y aumento de las enzimas hepáticas (de 1,5 % al 4,3 %).

#### Riesgos tabulados de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación se recogen todas las reacciones adversas por órgano y sistema y frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); 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.

**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 psiquiátricos	Raras	Delirio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Parestesias
	Raras	Convulsiones (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Poco frecuentes	Colitis por antibióticos (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Transaminasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, lactato-deshidrogenasa en sangre elevada
	Poco frecuente	Bilirrubina en sangre elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito
	Poco frecuentes	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme (ver sección 4.4), urticaria
	No conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Creatinina en sangre elevada, urea en sangre elevada
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 está autorizado para niños mayores de 3 meses. No hay indicios de un mayor riesgo de una reacción adversa al medicamento en niños, en función de los limitados datos disponibles. Todas las notificaciones recibidas fueron concordantes 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Cabe la posibilidad de una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta tal como se describe en la sección 4.2. La limitada experiencia poscomercialización indica que, si se producen reacciones adversas tras una sobredosificación, estas 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 actividad renal normal, se producirá una rápida eliminación renal. La hemodiálisis eliminará el 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 grampositivas y gramnegativas, ligándose a las proteínas de unión a la penicilina (PUP).

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica (FK/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, el 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 gramnegativas (debido a la disminución de la producción de porinas), 2) la reducción de la afinidad de las PUP 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 carbapenémicos.

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

No hay resistencia cruzada basada en la diana entre el meropenem y los 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 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 Comité Europeo de Antibiógramas (EUCAST).

Puntos de corte clínicos de la CIM correspondientes al meropenem según el EUCAST (01-01-2022, ver. 12.0)

Microorganismo	Susceptible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacterales (no meningitis)	$\leq 2$	$> 8$
Enterobacterales (meningitis)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Pseudomonas</i> spp. (no meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	$\leq 2$	$>$
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Acinetobacter</i> spp. (no meningitis)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 1	nota 1
Estreptococos de los grupos A, B, C y G	nota 2	nota 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (no meningitis)	$\leq 2$	$> 2$

Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Haemophilus influenzae</i> (no meningitis)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 3	nota 3
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Bacteroides</i> spp. <sup>5</sup>	$\leq 1$	$> 1$
<i>Prevotella</i> spp.	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	$\leq 0,03$	$> 0,03$
<i>Clostridium perfringens</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Cutibacterium acnes</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Listeria monocytogenes</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Aerococcus sanguinicola</i> y <i>urinae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Kingella kingae</i>	$\leq 0,03$	$> 0,03$
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	$\leq 1$	$> 4$
<i>Vibrio</i> spp.	$\leq 0,5$	$> 0,5$
<i>Bacillus</i> spp. (excepto <i>B. anthracis</i> )	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Bacillus</i> spp. (excepto <i>B. anthracis</i> )	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 2$	$> 2$
Puntos de corte no relacionados con especies concretas <sup>6</sup>	$\leq 2$	$> 8$

<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. meningitidis* (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*.

<sup>6</sup> Estos puntos de corte se emplean únicamente cuando no hay otros propios de especies concretas ni otras recomendaciones (un guion o una nota) en las tablas correspondientes a especies dadas. Si la CIM es mayor que el punto de corte de resistencia FC-FD, desaconséjese el uso del fármaco. Si la CIM es inferior o igual al punto de corte de susceptibilidad FC-FD, indíquese que el fármaco puede

administrarse con precaución. También puede comunicarse la CIM, aunque no es esencial. Inclúyase una nota en la que se informe de que esas orientaciones se fundamentan solo en los puntos de corte FC-FD y hágase constar la dosis en la que se basan dichos puntos de corte.

Con las especies seleccionadas, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, y es deseable contar con información local sobre dicha resistencia, sobre todo 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 resulte 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 grampositivas**

*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 de *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (grupo A)

#### **Aerobias gramnegativas**

*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 grampositivas**

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* spp. (incluidos *P. micros*, *P. anaerobius* y *P. magnus*)

#### **Anaerobias gramnegativas**

*Bacteroides caccae*

Grupo de *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

### **Especies con las que una resistencia adquirida puede resultar problemática**

#### **Aerobias grampositivas**

*Enterococcus faecium*<sup>\$†</sup>

#### **Aerobias gramnegativas**

*Acinetobacter* spp.

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

## **Organismos inherentemente resistentes**

### **Aerobios gramnegativos**

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp.

### **Otros microorganismos**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Especies que muestran sensibilidad natural intermedia.

<sup>£</sup> Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes al meropenem.

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

Muermo (enfermedad infecciosa equina transmisible a los seres 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 remitirse a documentos consensuados nacionales o internacionales sobre el tratamiento del muermo y la 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 (de 11 l a 27 l) y el aclaramiento medio es 287 ml/min a 250 mg, que cae a 205 ml/min a 2000 mg. Las dosis de 500 mg, 1000 mg y 2000 mg 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 ABC correspondientes 39,3  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 62,3  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  y 112  $\mu\text{g/ml}$  tras dosis de 500 mg y 1000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a individuos que tengan una actividad renal normal, no hay acumulación de meropenem.

En un estudio realizado en 12 pacientes a los que se les administraron 1000 mg de meropenem cada 8 horas tras una intervención quirúrgica por infección intraabdominal, se pusieron de manifiesto una  $C_{m\acute{a}x}$  y una semivida comparables a las de los individuos normales, pero un mayor volumen de distribución, de 27 L.

### Distribución

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

## Biotransformación

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

## Eliminación

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

## Insuficiencia renal

Una insuficiencia renal da lugar a una mayor AUC en plasma y una semivida más prolongada con el meropenem. Se observó un ABC 2,4 veces mayor en pacientes que presentaban insuficiencia moderada (AcCr de entre 33 ml/min y 74 ml/min), 5 veces mayor en una insuficiencia grave (AcCr de entre 4 ml/min y 23 ml/min) y 10 veces mayor en pacientes hemodializados (AcCr <2 ml/min), en comparación con individuos sanos (AcCr >80 ml/min). En pacientes de 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).

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

## Insuficiencia hepática

En un estudio llevado a cabo en pacientes con cirrosis alcohólica, no se muestra efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética del meropenem tras dosis repetidas.

## Pacientes adultos

En los estudios de farmacocinética realizados en pacientes, no se han puesto de manifiesto diferencias farmacocinéticas significativas con individuos sanos que presentaban una actividad renal equivalente. En un modelo de población elaborado a partir de datos de 79 pacientes aquejados de infección intraabdominal o neumonía, se mostró que el volumen central depende del peso; la eliminación, del aclaramiento de la creatinina y la edad.

## Población pediátrica

En niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg arrojó valores de  $C_{máx}$  aproximados a los de los adultos tras dosis de 500 mg, 1000 mg y 2000 mg, respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consecuente entre las dosis y las semividas que fue similar a la observada en los adultos, en todos salvo en los individuos más jóvenes (<6 meses,  $t_{1/2}$ : 1,6 horas). Los valores medios de eliminación del meropenem fueron 5,8 ml/min/kg (de 6 a 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 del meropenem en neonatos que necesitan tratamiento antiinfeccioso mostró una eliminación mayor en aquellos de mayor edad cronológica o gestacional, con una semivida media global de 2,9 horas. En una simulación de Montecarlo basada en un modelo de población de FC se puso de manifiesto que, con un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas, se alcanzaba un  $T > CIM$  del 60 % para *P. aeruginosa* en el 95 % de los neonatos prematuros y en el 91 % de los neonatos a término.

### Población de edad avanzada

En diversos estudios de farmacocinética llevados a cabo en individuos sanos de edad avanzada (65-80 años), se ha 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 renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, excepto en casos de insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2).

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios en animales indican que el meropenem se tolera adecuadamente en el riñón. En un estudio a 7 días, se observaron indicios histológicos de daño tubular renal en ratones y perros solamente a dosis de 2000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones, y en monos a 500 mg/kg.

Por lo general, el meropenem se tolera de forma adecuada en el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en roedores a dosis superiores a 1000 mg/kg.

La DL<sub>50</sub> i.v. del 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 valores de los hematíes en perros.

En los estudios efectuados en ratas con dosis de hasta 750 mg/kg y, en monos, de hasta 360 mg/kg, no se obtuvieron indicios de potencial mutagénico en una batería convencional de pruebas, ni tampoco de toxicidad reproductiva, incluido potencial teratogénico.

No hubo datos de aumento de la sensibilidad al meropenem en animales jóvenes en comparación con los adultos. La formulación intravenosa se toleró satisfactoriamente en los estudios con animales.

En los estudios hechos 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**

2 años

Tras la reconstitución:

### **Administración de inyección intravenosa rápida**

Se ha demostrado que la estabilidad química y física de empleo de una solución preparada para inyección rápida es de 3 horas a un máximo de 25 °C, o 6 horas bajo condiciones de refrigeración (de 2 °C a 8 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución permita descartar el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. En caso contrario, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

#### **Administración por perfusión intravenosa**

Se ha demostrado que la estabilidad química y física de empleo de una solución preparada para perfusión con solución de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) es de 3 horas a un máximo de 25 °C, o 24 horas bajo condiciones de refrigeración (de 2 °C a 8 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución permita descartar el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. En caso contrario, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida de Meropenem Steriscience en solución de glucosa (dextrosa) al 5 % (50 mg/ml) debe utilizarse inmediatamente.

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

##### Meropenem Steriscience 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Vial de vidrio con tapón de caucho de bromobutilo, cierre de aluminio y tapa plástica de abertura fácil y de color azul cielo.

##### Meropenem Steriscience 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Vial de vidrio con tapón de caucho de bromobutilo, cierre de aluminio y tapa plástica de abertura fácil y de color rojo.

El producto está disponible en tamaños de envase de 1 o 10 (envase clínico) viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### Inyección

Para su administración mediante inyección intravenosa rápida, Meropenem Steriscience debe reconstituirse con agua estéril para preparaciones inyectables. La solución para inyección rápida se prepara disolviendo el medicamento Meropenem Steriscience en agua para preparaciones inyectables hasta alcanzar una concentración final de 50 mg/ml.

##### Perfusión

Para perfusión intravenosa, el vial de Meropenem Steriscience puede reconstituirse directamente con soluciones para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa (dextrosa) al 5 % (50 mg/ml). La solución para perfusión se prepara disolviendo el medicamento Meropenem Steriscience en 9 mg/ml de solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 %, o bien en 50 mg/ml de solución para perfusión de glucosa (dextrosa) al 5 %, para alcanzar una concentración final de entre

1 mg/ml y 20 mg/ml.

Cada vial es de un solo uso.

Para preparar y administrar la solución deben emplearse técnicas asépticas.

La solución debe agitarse antes de su utilización.

Antes de su administración, debe inspeccionarse visualmente la solución para comprobar si existen partículas o cambio de color. Úsese la solución solo si es transparente e incolora o amarillenta y no presenta partículas.

El pH de la solución se encuentra en un intervalo que va de 7,3 a 8,3.

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**

Steriscience B.V.  
Kranenburgweg 135-A  
2583 ER La Haya  
Los países bajos

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

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

Noviembre 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2022

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