

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem Venus Pharma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Meropenem Venus Pharma 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

Meropenem Venus Pharma 2.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meropenem Venus Pharma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

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

Meropenem Venus Pharma 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

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

Meropenem Venus Pharma 2.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 2 g de meropenem anhidro.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 500 mg contiene 104 mg de carbonato de sodio, que equivalen aproximadamente a 2 mEq de sodio (aproximadamente 45,1 mg).

Cada vial de 1.000 mg contiene 208 mg de carbonato de sodio, lo que equivale aproximadamente a 4 mEq de sodio (aproximadamente 90,2 mg).

Cada vial de 2.000 mg contiene 416 mg de carbonato de sodio, lo que equivale aproximadamente a 8 mEq de sodio (aproximadamente 180,4 mg).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo cristalino de color blanco a ligeramente amarillo, sin aglomerados visibles.

pH de la solución reconstituida: 7,3 a 8,3

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Neumonía grave, incluida la hospitalaria y la asociada a la ventilación.

- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones intra y posparto
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos
- Meningitis bacteriana aguda

Meropenem puede utilizarse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada a, cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Debe tenerse en cuenta la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las tablas siguientes ofrecen recomendaciones generales para la dosificación.

La dosis de meropenem administrada y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluida su gravedad, y la respuesta clínica.

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 puede ser particularmente apropiada cuando se tratan algunos tipos de infecciones, como las debidas a especies bacterianas menos sensibles (por ejemplo, Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.), o infecciones muy graves.

Son necesarias consideraciones adicionales para la dosificación cuando se trata de pacientes con insuficiencia renal (véase más adelante).

Debe tenerse en cuenta la información sobre los métodos de administración de meropenem en relación con la dosis, en particular cuando se utilizan dosis de 2g en adultos/adolescentes o de 40 mg/kg en niños (véase Método de administración).

Adultos y adolescentes

| Infección | Dosis a administrar cada 8 horas |
|--|---|
| Neumonía grave, incluida la hospitalaria y la asociada a la ventilación. | 500 mg o 1 g |
| Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística | 2 g |
| Infecciones complicadas del tracto urinario | 500 mg o 1 g |
| Infecciones intraabdominales complicadas | 500 mg o 1 g |
| Infecciones intra y posparto | 500 mg o 1 g |
| Infecciones complicadas de la piel y los tejidos | 500 mg o 1 g |

| | |
|--|-----|
| blandos | |
| Meningitis bacteriana aguda | 2 g |
| Manejo de pacientes neutropénicos febriles | 1 g |

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, pueden administrarse dosis de hasta 1 g en forma de bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Los datos de seguridad disponibles son limitados para apoyar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa en bolo.

Insuficiencia renal

La dosis para adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 ml/min, la dosis debe ajustarse tal y como se muestra a continuación. Los datos que apoyan la administración de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g son limitados.

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Dosis (basada en el rango de dosis "unitaria" de 500 mg o 1 g o 2 g, véase la tabla anterior) | Frecuencia |
|-------------------------------------|---|---------------|
| 26-50 | una dosis unitaria | cada 12 horas |
| 10-25 | la mitad de una dosis unitaria | cada 12 horas |
| <10 | la mitad de una dosis unitaria | cada 24 horas |

Meropenem se elimina mediante hemodiálisis y hemofiltración. La dosis requerida debe administrarse tras la finalización del ciclo de hemodiálisis.

No hay recomendaciones de dosis establecidas para los 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 es necesario ajustar la dosis en pacientes 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 farmacocinéticos sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado (ver sección 5.2).

Niños de 3 meses a 11 años y hasta 50 kg de peso

Los regímenes de dosis recomendados se muestran en la siguiente tabla:

| Infección | Dosis a administrar cada 8 horas |
|--|----------------------------------|
| Neumonía grave, incluida la hospitalaria y la asociada al ventilador | 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 intraabdominales complicadas | 10 o 20 mg/kg |
| Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos | 10 o 20 mg/kg |
| Meningitis bacteriana aguda | 40 mg/kg |
| Manejo de pacientes neutropénicos febriles | 20 mg/kg |

Niños de más de 50 kg de peso corporal

Debe administrarse la dosis para 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, pueden administrarse dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg en forma de bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos de seguridad limitados para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolo.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La selección de meropenem para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenem en función de factores 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 carbapenems.

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

La resistencia de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* a los penems varía en la Unión Europea. Se recomienda a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia local de la resistencia de estas bacterias a los penems.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a carbapenems, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, debe hacerse una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Si se produce una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el medicamento y tomar las medidas adecuadas.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) y pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) en pacientes que reciben meropenem (ver sección 4.8). Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, debe retirarse inmediatamente el meropenem y considerar un tratamiento alternativo.

Colitis asociada a los antibióticos

Se ha notificado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido el meropenem, y su gravedad puede variar de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de meropenem (ver sección 4.8). Debe considerarse la interrupción de la terapia con meropenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Convulsiones

Se han notificado con poca frecuencia convulsiones durante el tratamiento con carbapenems, incluyendo meropenem (ver sección 4.8).

Monitorización de la función hepática

La función hepática debe vigilarse estrechamente durante el tratamiento con meropenem debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis) (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes deben tener la función hepática monitorizada durante el tratamiento con meropenem. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo

Durante el tratamiento con meropenem puede aparecer una prueba de Coombs directa o indirecta positiva.

Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida

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

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene sodio.

Meropenem 500 mg: Este medicamento contiene 45,1 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 1.000 mg: Este medicamento contiene 90,2 mg de sodio por 1 g de vial, lo que equivale al 4,50% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Meropenem 2.000 mg: Este medicamento contiene 180,4 mg de sodio por vial de 2 g, lo que equivale al 9,00% 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 llevado a cabo estudios específicos de interacción con medicamentos, con la excepción de probenecid.

El probenecid compite con el meropenem por la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe la excreción renal del meropenem con el consiguiente aumento de la semivida de eliminación y la concentración plasmática del meropenem. Es necesario tener precaución si se coadministra probenecid con meropenem.

No se ha estudiado el efecto potencial del meropenem sobre la unión a proteínas de otros medicamentos o el metabolismo. Sin embargo, la unión a proteínas es tan baja que no se esperan interacciones con otros compuestos sobre la base de este mecanismo.

Se han notificado disminuciones de los niveles sanguíneos de ácido valproico cuando se coadministra con agentes carbapenémicos, lo que da lugar a una disminución del 60-100 % de los niveles de ácido valproico en unos dos días. Debido a la rápida aparición y a la magnitud del descenso, la coadministración de ácido valproico/valproato sódico/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. Se han notificado numerosos casos de aumento de los efectos anticoagulantes de agentes anticoagulantes administrados por vía oral, incluida la warfarina, en pacientes que reciben simultáneamente agentes antibacterianos. El riesgo puede variar en función de la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, por lo que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al aumento del INR (cociente internacional normalizado). Se recomienda vigilar frecuentemente el INR durante y poco después de la administración conjunta de antibióticos con un agente anticoagulante oral.

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos, o son limitados, sobre el uso de meropenem en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (véase la sección 5.3).

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

Lactancia materna

Se ha notificado la excreción de pequeñas cantidades de meropenem en la leche humana. El meropenem no debe utilizarse 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 sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado cefaleas, parestesias y convulsiones con meropenem.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En una revisión de 4.872 pacientes con 5.026 exposiciones al tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el meropenem notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (2,3%), erupción cutánea (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación del lugar de la inyección (1,1%). Los efectos adversos de laboratorio relacionados con meropenem que se notificaron con mayor frecuencia fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de las enzimas hepáticas (1,5-4,3%).

Riesgo tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran todas las reacciones adversas por clase de órgano del 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 ($< 1/10.000$); no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

| Clase de órgano del sistema | Frecuencia | Evento |
|---|----------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuente | candidiasis oral y vaginal |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | frecuente | trombocitemia |
| | Poco frecuente | agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia |
| Trastornos del sistema inmunitario | Poco frecuente | anafilaxia (ver secciones 4.3 y 4.4), angioedema |
| Trastornos psiquiátricos Trastornos del sistema nervioso | Raro frecuente | delirio dolor de cabeza |
| | Poco frecuente | parestesia |
| | Raro | convulsiones (ver sección 4.4) |
| Trastornos gastrointestinales | frecuente | diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas |
| | Poco frecuente | colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4) |
| Trastornos hepatobiliares | frecuente | aumento de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre |
| | Poco frecuente | aumento de la bilirrubina en sangre |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | frecuente | erupción, prurito |
| | Poco frecuente | necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme (ver sección 4.4), urticaria |
| | No conocido | reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas |

| | | |
|--|----------------|--|
| | | sistémicos, pustulosis exantemática aguda generalizada (ver sección 4.4) |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuente | aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | frecuente | inflamación, dolor |
| | Poco frecuente | tromboflebitis, dolor en el sitio de la inyección |

Población pediátrica

Meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses. No hay evidencia de un mayor riesgo de cualquier reacción adversa al medicamento en los niños en base a los limitados datos disponibles. Todos los informes recibidos coinciden con los acontecimientos observados en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

4.9 Sobredosis

Puede ser posible una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta como se describe en la sección 4.2. La limitada experiencia post-comercialización indica que si se producen reacciones adversas después de una sobredosis, éstas son consistentes con el perfil de reacciones adversas descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en gravedad y se resuelven al retirar o reducir la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

En individuos con función 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, carbapenems, código ATC: J01DH02

Mecanismo de acción

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

Al igual que otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo en que las concentraciones de meropenem superan la MIC ($T > MIC$) es el que mejor se correlaciona con la eficacia. En modelos preclínicos, el meropenem demostró su actividad cuando las concentraciones plasmáticas superaron la MIC de los organismos infectantes durante aproximadamente el 40% del intervalo de dosificación. Este objetivo no se ha establecido clínicamente.

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana al meropenem puede ser el resultado de: (1) la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram negativas (debido a la disminución de la producción de porinas) (2) la reducción de la afinidad de las PBP objetivo (3) el aumento de la expresión de los componentes de la bomba de eflujo, y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenems.

En la Unión Europea se han notificado grupos localizados de infecciones debidas a bacterias resistentes a los carbapenems.

No existe resistencia cruzada entre el meropenem y los agentes de las clases quinolona, aminoglucósido, macrólido y tetraciclina. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo implicado incluye la impermeabilidad y/o una(s) bomba(s) de eflujo.

Puntos de ruptura

A continuación se presentan los puntos de ruptura clínicos del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) para las pruebas de MIC.

Puntos de ruptura de la MIC clínica del EUCAST para el meropenem (2021-01-01, v 11.0)

| Organismo | Susceptible (S) (mg/l) | Resistente (R) (mg/l) |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Enterobacterias</i> (indicaciones distintas de la meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Enterobacterias</i> (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> (indicaciones distintas de la meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> (indicaciones distintas de la meningitis) | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> (meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| Estreptococos grupos A, B, C y G | nota 1 | nota 1 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (indicaciones distintas de la meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis) | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| <i>Streptococcus del grupo Viridans</i> | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Estafilococo spp.</i> | nota 2 | nota 2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (indicaciones distintas de la meningitis) | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis) | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ³ | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4} (meningitis) | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| Los anaerobios grampositivos, excepto <i>Clostridioides difficile</i> | ≤ 2 | > 8 |
| Anaerobios gramnegativos | ≤ 2 | > 8 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| <i>Kingella kingae</i> | ≤ 0.03 | > 0.03 |
| <i>Aerococcus sanguinicola</i> y <i>urinae</i> | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i> | ≤ 2 | > 2 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | ≤ 1 | > 4 |
| <i>Bacillus spp.</i> excepto <i>B.anthraxis</i> | ≤ 0.25 | > 0.25 |
| Puntos de ruptura no relacionados con la especie | ≤ 2 | > 8 |

1. La susceptibilidad de los *estreptococos* de los grupos A, B, C y G a los carbapenems se infiere de la susceptibilidad a la bencilpenicilina

2. La susceptibilidad de los *estafilococos* a los carbapenems se infiere de la susceptibilidad a la cefoxitina.
 3. Los aislados no susceptibles son raros o no se han notificado todavía. La identificación y el resultado de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana de cualquiera de estos aislados debe confirmarse y el aislado debe enviarse a un laboratorio de referencia
 4. Los puntos de ruptura para las infecciones sistémicas graves por *N. meningitidis* (meningitis con o sin septicemia) se han determinado sólo para el meropenem. El punto de ruptura de la meningitis puede utilizarse para clasificar el meropenem para otras infecciones graves.
- La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y es conveniente disponer de información local sobre la resistencia, especialmente cuando se tratan infecciones graves. En caso necesario, debe buscarse el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

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

Especies comúnmente susceptibles

Aerobios gram-positivos

Enterococcus faecalis[§]

Estafilococo aureus (susceptible a la meticilina)[‡]

Especies de *estafilococos* (susceptible a la meticilina) incluyendo el *Estafilococo epidermidis*

Streptococo agalactiae (grupo B)

Grupo *streptococo milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*)

Streptococo pneumoniae

Streptococo pyogenes (Grupo A)

Aerobios gram-negativos

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobios gram-positivos

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Especies de *Peptostreptococcus* (incluyendo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobios gram-negativos

Bacteroides caccae

Grupo *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios gram-positivos

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobios gram-negativos

Especies de *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos intrínsecamente resistentes

Aerobios gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia

Especies de *Legionella*

Otros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Especies que muestran una susceptibilidad intermedia natural

£ Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes al meropenem

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

Mordedor y melioidosis: El uso de meropenem en humanos se basa en datos de susceptibilidad *in vitro* de *B.mallei* y *B. pseudomallei* y en datos limitados en humanos. Los médicos tratantes deben consultar los documentos de consenso nacionales y/o internacionales relativos al tratamiento del muermo y la melioidosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En sujetos sanos, la semivida plasmática media es de aproximadamente 1 hora; el volumen medio de distribución es de aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es de 287 ml/min a 250 mg, descendiendo a 205 ml/min a 2 g. Las dosis de 500, 1000 y 2000 mg perfundidas durante 30 minutos dan valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 23, 49 y 115 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, los valores correspondientes de AUC fueron de 39,3, 62,3 y 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Tras la perfusión durante 5 minutos, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ son de 52 y 112 $\mu\text{g/ml}$ tras dosis de 500 y 1000 mg respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a sujetos con función renal normal, no se produce acumulación de meropenem.

Un estudio de 12 pacientes a los que se administró meropenem 1000 mg cada 8 horas en el postoperatorio de infecciones intraabdominales mostró una $C_{m\acute{a}x}$ y una semivida comparables a las de los sujetos normales, pero un mayor volumen de distribución 27 l.

Distribución

La unión media del meropenem a las proteínas plasmáticas fue de aproximadamente un 2% y fue independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos) la farmacocinética

es biexponencial, pero esto es mucho menos evidente tras 30 minutos de perfusión. Se ha demostrado que el meropenem penetra bien en varios fluidos y tejidos corporales: incluyendo el pulmón, las secreciones bronquiales, la bilis, el líquido cefalorraquídeo, los tejidos ginecológicos, la piel, la fascia, el músculo y los exudados peritoneales.

Biotransformación

El meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo betalactámico generando un metabolito microbiológicamente inactivo. *In vitro*, el meropenem muestra una susceptibilidad reducida a la hidrólisis por la dehidropeptidasa-I (DHP-I) humana en comparación con el imipenem y no es necesario coadministrar un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación

Meropenem se excreta principalmente sin cambios por los riñones; aproximadamente el 70% (50 -75%) de la dosis se excreta sin cambios en 12 horas. Otro 28% se recupera como metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal sólo representa aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal medido y el efecto del probenecid muestran que el meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal da lugar a un mayor AUC plasmático y a una vida media más larga del meropenem. El AUC aumentó 2,4 veces en los pacientes con insuficiencia moderada (TCR 33-74 ml/min), 5 veces en la insuficiencia grave (TCR 4-23 ml/min) y 10 veces en los pacientes en hemodiálisis (TCR <2 ml/min) en comparación con los sujetos sanos (TCR >80 ml/min). El AUC del metabolito abierto del anillo microbiológicamente inactivo también aumentó considerablemente en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

Meropenem se elimina mediante hemodiálisis, siendo el aclaramiento durante la hemodiálisis aproximadamente 4 veces mayor que en los pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática

Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica no muestra ningún efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética del meropenem tras dosis repetidas.

Pacientes adultos

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas frente a sujetos sanos con función renal equivalente. Un modelo poblacional desarrollado a partir de datos en 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía, mostró una dependencia del volumen central con el peso y del aclaramiento con el aclaramiento de creatinina y la edad.

Población pediátrica

La farmacocinética en lactantes y niños con infección a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de C_{\max} aproximados a los de los adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg, respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consistente entre las dosis y vidas medias similares a las observadas en adultos en todos los sujetos, excepto en los más jóvenes (<6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). Los valores medios de aclaramiento de meropenem fueron de 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 la orina durante 12 horas como meropenem y un 12% más como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de los niños con meningitis son aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos concurrentes, aunque existe una importante variabilidad interindividual.

La farmacocinética del meropenem en neonatos que requieren tratamiento antiinfeccioso mostró un mayor aclaramiento en los neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una vida media global de 2,9 horas. La simulación de Monte Carlo basada en un modelo de PK poblacional mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg 8 horas logró un 60% T>MIC para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y el 91% de los de término.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos en sujetos sanos de edad avanzada (65-80 años) han mostrado una reducción del aclaramiento plasmático, que se correlaciona con la reducción del aclaramiento de creatinina asociada a la edad, y una reducción menor del aclaramiento no renal. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada, excepto en los casos de insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales indican que el meropenem es bien tolerado por el riñón. Se observaron pruebas histológicas de daño tubular renal en ratones y perros sólo a partir de dosis de 2.000 mg/kg tras una única administración y en monos a partir de 500 mg/kg en un estudio de 7 días.

El meropenem es generalmente bien tolerado por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores a dosis superiores a 1000 mg/kg.

La DL₅₀ IV del meropenem en roedores es superior a 2000 mg/kg.

En estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración sólo se observaron efectos menores, incluyendo una disminución de los parámetros de los glóbulos rojos en perros.

No hubo evidencia de potencial mutagénico en una batería de pruebas convencional y no hubo evidencia de toxicidad reproductiva, incluyendo el potencial teratogénico en estudios en ratas hasta 750 mg/kg y en monos hasta 360 mg/kg.

No hubo pruebas de una mayor sensibilidad al meropenem en los animales jóvenes en comparación con los adultos. La formulación intravenosa fue bien tolerada en los estudios con animales.

El único metabolito del meropenem tuvo un perfil de toxicidad similar en los estudios con animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio, anhidro {E 500 (I)}

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

Después de la reconstitución:

Administración de inyección intravenosa en bolo

Una solución para inyección en bolo se prepara disolviendo el medicamento en agua para preparaciones inyectables hasta una concentración final de 50 mg/ml. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de empleo para una solución preparada para inyección en bolo es de 3 horas, hasta 25°C o 12 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya 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 de perfusión intravenosa

La solución para perfusión se prepara disolviendo el medicamento en una solución de cloruro sódico para perfusión al 0,9% o en una solución de dextrosa para perfusión al 5% hasta alcanzar una concentración final de 1 a 20 mg/ml. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de empleo para una solución preparada para perfusión utilizando la solución de cloruro sódico al 0,9% es de 3 horas a una temperatura de hasta 25°C, o 24 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C).

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

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

La solución reconstituida de meropenem en solución de glucosa al 5% (dextrosa) debe utilizarse inmediatamente.

Las soluciones reconstituidas no deben congelarse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

No congelar la solución reconstituida.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Meropenem Venus Pharma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

674,5 mg de polvo en viales de 10 ml de vidrio transparente moldeado (Tipo II), cerrados con tapón de goma butílica gris, de 20 mm, sellado con cierre de aluminio de 20 mm de tipo *flip-off*.

Meropenem Venus Pharma 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

1349 mg de polvo en viales de 20 ml de vidrio transparente moldeado (Tipo II), cerrados con tapón de goma butílica gris, de 20 mm, sellados con cierre de aluminio de 20 mm de tipo *flip-off*.

Meropenem Venus Pharma 2.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

2698 mg de polvo en viales de 50 ml de vidrio transparente moldeado (Tipo II), cerrados con tapón de goma butílica gris, de 20 mm, sellados con cierre de aluminio de 20 mm de tipo *flip-off*.

El medicamento se suministra en envases de 1 vial o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inyección

Para emplear meropenem en inyección intravenosa en bolo debe reconstituirse con agua estéril para preparaciones inyectables.

Perfusión

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

Cada vial es para un solo uso.

NOTA: El vial debe llevarse a temperatura ambiente antes de perforarlo.

Deben utilizarse técnicas asépticas estándar para la preparación y administración de la solución.

La solución debe agitarse antes de su uso.

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

Venus Pharma GmbH,
Am-Bahnhof 1-3,
59368, Werne,
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2021

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