

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem Steriscience 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 g de meropenem (como meropenem trihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

180,4 mg de sodio (7,843 mmol) por vial.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- neumonía grave, incluidas la neumonía hospitalaria y la neumonía asociada a la respiración asistida
- infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística
- infecciones complicadas en las vías urinarias
- infecciones intrabdominales complicadas
- infecciones durante el parto y posparto
- infecciones complicadas de la piel y el tejido blando
- meningitis bacteriana aguda

Meropenem se utiliza para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril que se sospecha se debe a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada, o que se sospecha que se asocia, con cualquiera de las infecciones antes mencionadas.

Se deben tener en cuenta 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 proporcionan recomendaciones generales para el tratamiento.

Para la dosis de meropenem y la duración del tratamiento se deben tener en cuenta el tipo de infección que se tratará, incluida la gravedad y la respuesta clínica.

Para la administración de dosis inferiores a 2 g, se recomienda utilizar las formulaciones de 500 mg y 1000 mg.

Una dosis de hasta 2 g 3 veces por día en adultos y adolescentes y una dosis de hasta 40 mg/kg 3 veces por día en niños son adecuadas para el tratamiento de algunos tipos de infecciones, tales como las infecciones a causa de especies bacterianas menos sensibles (p. ej. *enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) o infecciones muy graves.

Se deben tener en cuenta consideraciones adicionales al tratar pacientes con insuficiencia renal (ver información adicional a continuación).

Se debe tener en cuenta la información sobre las formas de administración de meropenem en relación con la dosis, especialmente cuando se utilizan dosis de 2 g en adultos o adolescentes o dosis de 40 mg/kg en niños (ver Forma de administración).

Adultos y adolescentes

Infección	Dosis administrada cada 8 horas
neumonía grave incluidas la neumonía hospitalaria y la neumonía asociada a la respiración asistida	500 mg o 1 g
infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística	2 g
infecciones complicadas en las vías urinarias	500 mg o 1 g
infecciones intrabdominales complicadas	500 mg o 1 g
infecciones durante el parto y posparto	500 mg o 1 g
infecciones complicadas de la piel y el tejido blando	500 mg o 1 g
meningitis bacteriana aguda	2 g
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	1 g

Forma de administración

Para uso por vía intravenosa

Después de su reconstitución, meropenem se administra normalmente mediante perfusión por vía 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 de meropenem mediante inyección intravenosa rápida durante aproximadamente 5 minutos. Los datos sobre el perfil de seguridad que respalden la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa rápida son limitados.

Insuficiencia renal

La dosis para adultos y adolescentes debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 51 ml/min, como se indica a continuación. Los datos que respaldan la administración de estas dosis ajustadas de una dosis unitaria de 2 g son limitados.

Aclaramiento de la creatinina (ml/min)	Dosis (en función de un intervalo de «dosis unitaria» de 500 mg, 1 g o 2 g; ver 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 se debe administrar después de la finalización del ciclo de hemodiálisis.

No hay recomendaciones de dosis establecidas para pacientes que reciben diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Dosis en pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en adultos de edad avanzada con una función renal normal o con valores de aclaramiento de la 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 establecido una pauta posológica óptima. Sin embargo, mediante los datos farmacocinéticos limitados se indica que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser la pauta posológica adecuada (ver sección 5.2).

Niños de 3 meses a 11 años con un peso corporal de hasta 50 kg

En la tabla a continuación, se presentan las pautas posológicas recomendadas:

Infección	Dosis administrada cada 8 horas
neumonía grave incluidas la neumonía hospitalaria y la neumonía asociada a la respiración asistida	10 o 20 mg/kg
infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística	40 mg/kg
infecciones complicadas en las vías urinarias	10 o 20 mg/kg
infecciones intrabdominales complicadas	10 o 20 mg/kg
infecciones complicadas de la piel y el tejido blando	10 o 20 mg/kg
meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

Niños con más de 50 kg de peso corporal

Se debe administrar la dosis para adultos.

No hay datos en niños con insuficiencia renal.

Forma de administración

Para uso por vía intravenosa

Después de su reconstitución, Meropenem se administra normalmente mediante perfusión por vía intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6). Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante inyección intravenosa rápida durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre el perfil de seguridad que respalde la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa rápida.

Para consultar instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su 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., penicilina o cefalosporinas).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La selección de meropenem para el tratamiento de un paciente específico se debe realizar teniendo en cuenta la adecuación del uso del antibiótico de carbapenem en función de determinados factores, tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros antibióticos adecuados y el riesgo de seleccionar este medicamento para el tratamiento de bacterias resistentes al carbapenem.

Resistencia a enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y especies del género *Acinetobacter*

La resistencia de las enterobacterias, la especie *Pseudomonas aeruginosa*, las especies del género *Acinetobacter* varía en toda la Unión Europea. Se recomienda que los médicos prescriptores tengan en cuenta la prevalencia local de la resistencia de estas bacterias a estos medicamentos.

Reacciones de hipersensibilidad

Como sucede con todos los betalactámicos, se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad, en algunos casos mortales (ver secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenems, a la penicilina o a otros betalactámicos también pueden presentar hipersensibilidad al meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con meropenem, se deben tener en cuenta los antecedentes del paciente de reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos. Si se produce una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y se deben tomar las medidas adecuadas.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG), por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema polimorfo (EP) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes que recibieron meropenem (ver sección 4.8). Si se presentan signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe discontinuar de inmediato el

tratamiento con meropenem y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Colitis asociada a antibióticos

Se reportaron casos de colitis y colitis pseudomembranosa asociados con el uso de antibióticos de casi todas las clases, incluido el meropenem, y la gravedad fue de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes con diarrea durante o después de la administración de meropenem (ver sección 4.8). Se debe discontinuar el tratamiento con meropenem y considerar un tratamiento específico para la especie *Clostridioides difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben la peristalsis.

Crisis epilépticas

Se han notificado con poca frecuencia casos de crisis epilépticas durante el tratamiento con carbapenems, incluido el meropenem (ver sección 4.8).

Monitorización de la función hepática

Se debe hacer una vigilancia estrecha de la función hepática durante el tratamiento con meropenem debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citólisis) (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: En pacientes con trastornos hepáticos preexistentes se debe monitorear la función hepática durante el tratamiento con meropenem. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Seroconversión en el análisis directo de antiglobulinas (test de Coombs)

Se puede hacer una prueba de Coombs directa o indirecta positiva durante el tratamiento con meropenem.

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.

Este medicamento contiene 180,4 mg de sodio por vial, equivalente al 9 % 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 interacciones con medicamentos, a excepción de estudios clínicos con probenecid.

Probenecid compite con el meropenem por la secreción tubular activa y, por lo tanto, inhibe la excreción renal del meropenem, lo que aumenta la semivida de eliminación y la concentración plasmática de meropenem. Se recomienda precaución al administrar concomitantemente probenecid y meropenem.

No se ha estudiado el potencial efecto de meropenem sobre la unión de otros medicamentos a

proteínas o sobre el metabolismo. Sin embargo, la unión a proteínas es tan baja que no se prevén interacciones con otros compuestos en base a este mecanismo.

Se han notificado descensos en la concentración sanguínea del ácido valproico cuando se administra con antibióticos carbapenémicos, lo que causa una disminución del 60 % al 100 % en las concentraciones de ácido valproico aproximadamente en 2 días. A causa de la rápida aparición y la magnitud de la disminución, la coadministración de ácido valproico/valproato de sodio/valpromida con antibióticos carbapenémicos no se considera manejable, por lo que debe evitarse (ver la sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar los efectos anticoagulantes. Se han notificado aumentos de los efectos anticoagulantes de los anticoagulantes administrados por vía oral, incluida la warfarina, en pacientes que han recibido simultáneamente antibióticos. 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 en el aumento del índice internacional normalizado (INR). Se recomienda monitorizar el INR con frecuencia durante y después de la coadministración de antibióticos y anticoagulantes orales.

Población pediátrica

Solo se llevaron a cabo estudios clínicos de las interacciones en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios en animales, no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida preventiva, se recomienda evitar la administración de meropenem durante el embarazo.

Lactancia

El meropenem se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se debe utilizar meropenem en mujeres en periodo de lactancia, a menos que el posible beneficio 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 los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado casos de cefalea, parestesia y convulsiones con el uso de meropenem.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En una revisión de 4872 pacientes con 5026 exposiciones al tratamiento con meropenem, las

reacciones adversas relacionadas con el meropenem reportadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3 %), exantema (1,4 %), náuseas/vómitos (1,4 %) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1 %). Los eventos adversos en las pruebas de laboratorio relacionados con el meropenem que se reportaron más frecuentemente fueron trombocitosis (1,6 %) y enzimas hepáticas elevadas (del 1,5 % al 4,3 %).

Riesgo tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se presentan todas las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas, y su frecuencia:

muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	trombocitemia
	Poco frecuente	eosinofilia, trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	angioedema, anafilaxia (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos psiquiátricos	Rara	delirio
	Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	parestesia cefalea
	Rara	convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Poco frecuente	colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	elevación de las transaminasas, elevación de la fosfatasa alcalina en sangre, elevación del lactato deshidrogenasa.
	Poco frecuente	elevación de la bilirrubina en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	exantema, prurito
	Poco frecuente	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema polimorfo (ver sección 4.4), urticaria
	Frecuencia no conocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	elevación de la creatinina en sangre, elevación de la urea en sangre
Trastornos generales	Frecuente	inflamación, dolor

y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección
--	----------------	---

Población pediátrica

Meropenem está indicado para niños mayores de 3 meses. En función de los datos disponibles, no hay indicios de mayor riesgo de cualquier reacción adversa al medicamento en niños. Todas las notificaciones recibidas fueron concordantes con los efectos observados 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Puede producirse sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta como se describe en la sección 4.2. La limitada experiencia postcomercialización, indica que, si se producen reacciones adversas después de una sobredosis, estas corresponden al perfil de reacciones adversas descrito en la sección 4.8, por lo general, su gravedad es leve y desaparecen con la retirada del tratamiento o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

En pacientes con una función renal normal, se producirá una rápida eliminación renal.

Mediante la hemodiálisis, se eliminarán 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

El meropenem ejerce su actividad bactericida al inhibir la síntesis de la pared bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas mediante la fijación a proteínas de unión a la penicilina (PUP).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Como sucede con otros betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo en que las concentraciones de meropenem superan la CIM ($T > CIM$) se correlaciona con la eficacia. En modelos preclínicos, el meropenem demostró actividad cuando las concentraciones plasmáticas superaron la CIM de los organismos de infección durante aproximadamente el 40 % del intervalo de dosis. Este objetivo no se ha confirmado a nivel clínico.

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana al meropenem se debe a lo siguiente: (1) disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (debido a una disminución en la producción de porinas), (2) disminución de la afinidad de las PUP diana, (3) aumento de la expresión de los componentes de la bomba de expulsión y (4) producción de betalactamasas que hidrolizan los carbapenems.

En la Unión Europea, se han notificado colonias localizadas de infecciones debidas a bacterias resistentes al carbapenem.

No hay una resistencia cruzada basada en la diana entre el meropenem y los antibióticos de quinolona, aminoglucósidos, macrólidos y de tetraciclinas. Sin embargo, las bacterias pueden presentar resistencia a más de una clase de antibióticos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y/o una bomba de expulsión.

Puntos de corte

El Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST) estableció los criterios de interpretación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para las pruebas de susceptibilidad del meropenem, los cuales se presentan aquí: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Especies susceptibles habituales

Aerobios grampositivos

Enterococcus faecalis^{\$}

Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina)[£]

Especies de *Staphylococcus* (sensible a la meticilina), incluida la especie *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupo B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupo A)

Aerobios gramnegativos

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 grampositivos

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Especie de *Peptostreptococcus* (que incluye *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobios gramnegativos

Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Especies para las que puede ser un problema la resistencia adquirida

Aerobios grampositivos

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobios gramnegativos

Especie *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos resistentes por naturaleza

Aerobios gramnegativos

Stenotrophomonas maltophilia

Especie *Legionella*

Otros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Especies que presentan una sensibilidad intermedia natural

[‡]Todas las especies *staphylococci* resistentes a la meticilina son resistentes al meropenem.

[†]Índice de resistencia de ≥ 50 % en uno o más países de la UE.

Muermo y melioidosis: El uso de meropenem en humanos se basa en los datos *in vitro* de sensibilidad a las especies *B.mallei* y *B. pseudomallei* y en los pocos datos disponibles de estudios en humanos. Los médicos prescriptores deben consultar los documentos consensuados nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento del muermo y la melioidosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En participantes sanos, la semivida plasmática media fue aproximadamente de 1 hora; volumen de distribución medio fue aproximadamente de 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio fue 287 ml/min con 250 mg y 205 ml/min con 2000 mg. Las dosis de 500 mg, 1000 mg y 2000 mg administradas mediante perfusión durante 30 minutos tuvieron valores medios de $C_{m\acute{a}x}$

aproximadamente de 23 $\mu\text{g/ml}$, 49 $\mu\text{g/ml}$ y 115 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, y los valores del AUC correspondientes fueron 39,3 $\mu\text{g.h/ml}$; 62,3 $\mu\text{g.h/ml}$ y 153 $\mu\text{g.h/ml}$; respectivamente. Después de una perfusión durante 5 minutos de dosis de 500 mg y 1000 mg., los valores de $C_{\text{máx}}$ fueron 52 $\mu\text{g/ml}$ y 112 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. Cuando se administraron dosis múltiples cada 8 horas a los participantes con una función renal normal, no se observó una acumulación de meropenem.

En un estudio clínico con 12 pacientes que recibieron meropenem 1000 mg cada 8 horas tras una intervención quirúrgica por infecciones intrabdominales, se observó un valor de $C_{\text{máx}}$ y una semivida comparables a las de los participantes sanos, pero un mayor volumen de distribución de 27 l.

Distribución

El promedio de unión a proteínas plasmáticas del meropenem fue aproximadamente del 2 %, independientemente 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 observó que el meropenem penetra de forma adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales y tejidos, incluidas las secreciones pulmonares y bronquiales, la bilis, el líquido cefalorraquídeo, los tejidos genitales femeninos, la piel, la fascia, los músculos y los exudados peritoneales.

Biotransformación

El meropenem se metaboliza mediante la hidrólisis del anillo de betalactama que genera un metabolito inactivo a nivel microbiológico. En estudios clínicos *in vitro* del meropenem, se observó una reducción de la sensibilidad a la hidrólisis mediante la dehidropeptidasa-I (DHP-I) humana 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; aproximadamente el 70 % (50 %–75 %) de la dosis se excreta inalterada a las 12 horas. Se recupera el 28 % adicional como metabolito inactivo a nivel microbiológico. La eliminación fecal representa aproximadamente solo el 2 % de la dosis. El aclaramiento renal medido y el efecto del probenecid permiten observar que el meropenem sufre filtración y secreción tubular.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal causa valores elevados de AUC plasmáticos y una semivida más prolongada del meropenem. Se observaron aumentos del AUC de 2,4 veces más en pacientes con insuficiencia moderada (CrCl de 33-74 ml/min), de 5 veces más en pacientes con insuficiencia grave (CrCl de 4-23 ml/min) y de 10 veces más en pacientes con hemodiálisis (CrCl de <2 ml/min) en comparación con los participantes sanos (CrCl de >80 ml/min). El AUC del metabolito con anillo abierto inactivo a nivel microbiológico también fue significativamente más elevado en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de moderada a 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 en el que participaron pacientes con cirrosis alcohólica, no se observaron efectos de hepatopatía en la farmacocinética del meropenem tras dosis repetidas.

Pacientes adultos

En los estudios de farmacocinética realizados en pacientes, no se observaron diferencias

farmacocinéticas significativas en comparación con los participantes sanos con una función renal equivalente. En un modelo poblacional elaborado a partir de los datos en 79 pacientes con infección intrabdominal o neumonía, se observó que el volumen central depende del peso corporal, el aclaramiento de la creatinina y la edad.

Población pediátrica

Mediante la farmacocinética en lactantes y niños con infección en dosis de 10 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, se demostraron valores de $C_{\text{máx}}$ aproximados a los de los adultos tras la administración de dosis de 500 mg, 1000 mg y 2000 mg, respectivamente. En la comparación, se observó una farmacocinética constante entre las dosis y semividas semejantes a las observadas en adultos en los participantes más pequeños (<6 meses, $t_{1/2}$ 1,6 horas). La media de los valores de eliminación del meropenem fue 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 como meropenem en la orina a las 12 horas posteriores a la administración y un 12 % adicional se excreta como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de niños con meningitis son aproximadamente del 20 % de las concentraciones plasmáticas simultáneas, aunque hay una variabilidad interindividual significativa.

En la farmacocinética del meropenem en neonatos que requieren un tratamiento con medicamentos antiinfecciosos, se observó una mayor eliminación en neonatos con una edad cronológica o gestacional más elevada con una semivida general promedio de 2,9 horas. En la simulación Monte Carlo basada en un modelo de farmacocinética poblacional, se observó que con una pauta posológica de 20 mg/kg cada 8 horas, se obtuvo el 60 % T>CIM para la especie *P. aeruginosa* en el 95 % de los neonatos prematuros y el 91 % de los neonatos nacidos a término.

Pacientes de edad avanzada

En estudios farmacocinéticos en participantes de edad avanzada sanos (de 65 a 80 años), se observó una reducción en el aclaramiento plasmático, que se correlacionó con una reducción del aclaramiento de creatinina asociado con 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 de moderada a grave (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con animales, se observó que el meropenem es bien tolerado por los riñones. En un estudio a 7 días se observaron indicios histológicos de daño tubular renal en ratones y perros en dosis de 2.000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones en monos en dosis de 500 mg/kg.

Por lo general, el meropenem es bien tolerado por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores en dosis superiores a los 1.000 mg/kg.

La DL_{50} por vía i.v. del meropenem en roedores es superior a 2000 mg/kg.

En estudios con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, solo se observaron efectos leves, incluida una disminución en los valores de eritrocitos en perros.

En una batería de pruebas convencionales realizada no se observó un potencial mutagénico ni toxicidad para la reproducción, incluido el potencial teratógeno en estudios clínicos en ratas con dosis de hasta 750 mg/kg y en monos de hasta 360 mg/kg.

No se observó una sensibilidad elevada al meropenem en animales jóvenes en comparación con animales adultos. La formulación administrada por vía intravenosa fue bien tolerada en los

estudios en animales.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

carbonato de sodio

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

No congelar la solución lista para utilizar.

Después de preparar la solución lista para utilizar:

Las soluciones inyectables o para perfusión listas para administrar por vía intravenosa deben utilizarse de inmediato. El tiempo entre el comienzo de la preparación de la solución lista para utilizar y la finalización de la inyección intravenosa o la perfusión depende del disolvente utilizado. En la siguiente tabla, se presentan los datos de estabilidad química y física en uso:

Diluyente	Periodo de uso a temperatura ambiente controlada entre 15 °C y 25 °C	Periodo de uso a una temperatura entre 2 °C y 8 °C
Agua para soluciones inyectables	Máximo hasta 3 horas	Máximo hasta 12 horas
Solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %)	Máximo hasta 5 horas	Máximo hasta 24 horas
Solución para perfusión de glucosa de 50 mg/ml (5 %)	Máximo hasta 1 hora	-

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que con el método de apertura, reconstitución o dilución se descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación y uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (de tipo I) transparente de 50 ml con un tapón de goma gris de bromobutilo y tapa de aluminio color azul celeste con cierre tipo “flip-off”.

El medicamento está disponible en un envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución inyectable (inyección intravenosa rápida)

Meropenem se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables. La solución para la inyección intravenosa rápida se prepara al disolver el polvo en agua estéril para preparaciones inyectables hasta alcanzar una concentración final de 50 mg/ml.

Preparación de la solución para perfusión

El polvo se reconstituye directamente con una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) o de glucosa de 50 mg/ml (5 %). Cada vial es para un solo uso. La solución reconstituida se debe preparar mediante técnicas asépticas. Antes del uso, agitar la solución.

Instrucciones de preparación del medicamento

1. Lávese las manos y séqueselas correctamente. Limpie el área de trabajo.
 2. Coja el vial de Meropenem Steriscience 2 g del envase. Revise el vial y la fecha de caducidad. Compruebe que el vial esté intacto y no se haya dañado.
 3. Quite la tapa de color y limpie el tapón de goma gris con una toallita impregnada en alcohol. Deje que el tapón de goma se seque.
 4. Inserte una aguja estéril nueva en una jeringa estéril nueva sin tocar los extremos.
 5. Extraiga 40 ml de «agua para preparaciones inyectables» estéril con la jeringa.
- El polvo de un vial se reconstituye con 40 ml de agua para preparaciones inyectables.

Tenga en cuenta: la dosis requerida se extrae del vial con una sola jeringa.

6. Inserte la aguja de la jeringa en el centro del tapón de goma gris e inyecte la cantidad recomendada de «agua para preparaciones inyectables» en el vial de Meropenem Steriscience 2 g.
7. Retire la aguja del vial y agite el vial durante aproximadamente 5 segundos o hasta que todo el polvo se haya disuelto. Vuelva a limpiar el tapón de goma con una toallita impregnada en alcohol. Deje que el tapón de goma se seque.
8. Empuje el émbolo de la jeringa por completo y vuelva a inyectar la aguja en el tapón de goma gris. Sujete la jeringa y el vial, y gire el vial de arriba a abajo.
9. Asegúrese de que la punta de la aguja permanezca en el líquido y tire del émbolo. Extraiga todo el líquido del vial en la jeringa.
10. Retire la jeringa del vial y desecha el vial vacío en el recipiente correspondiente.
11. Sujete la jeringa en posición vertical con la aguja apuntando hacia arriba. Dé golpes suaves a la jeringa para que todas las burbujas en el líquido asciendan a la parte superior de la jeringa.
12. Elimine el aire de la jeringa empujando suavemente el émbolo hacia arriba hasta eliminar todo el aire.

Tenga en cuenta:

La perfusión por vía intravenosa de meropenem se administra directamente con una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) o de glucosa de 50 mg/ml (5 %). Siga las instrucciones indicadas a continuación:

Agregue 40 ml de solución para perfusión en un vial, agite adecuadamente la solución reconstituida y, luego, colóquela en la bolsa de perfusión. La solución final para la perfusión contiene las siguientes concentraciones.

meropenem	Solución para perfusión	Concentración de la solución
2 g	solución para perfusión de 100 ml de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %)	20 mg/ml
2 g	solución para perfusión de 100 ml de glucosa de 50 mg/ml (5 %)	20 mg/ml
2 g	solución para perfusión de 200 ml de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %)	10 mg/ml
2 g	solución para perfusión de 200 ml de glucosa de 50 mg/ml (5 %)	10 mg/ml

Aspecto de la solución reconstituida

La solución reconstituida debe ser transparente o amarillo pálido, transparente y sin partículas visibles.

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

Cada vial es para un solo uso.

NOTA: El vial se debe llevar a temperatura ambiente antes de utilizarlo.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándares durante la preparación y administración de la solución.

Antes de su uso, agitar la solución.

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
Kingsfordweg 151
1043GR Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.193

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

Marzo 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

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/>)