

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem Kern Pharma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Meropenem Kern Pharma 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meropenem 500 mg

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

Meropenem 1000 mg

Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 1000 mg de meropenem anhidro.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial de 500 mg contiene 104 mg de carbonato sódico que equivalen a aproximadamente 45 mg de sodio.

Cada vial de 1000 mg contiene 208 mg de carbonato sódico que equivalen a aproximadamente 90 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.
Polvo blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Neumonía grave, incluyendo neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Infecciones complicadas intra-abdominales
- Infecciones intra- y post-parto
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
- Meningitis bacteriana aguda

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

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las tablas a continuación aportan recomendaciones generales para el tratamiento.

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

Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como las infecciones debidas a especies de bacterias menos sensibles (p.e. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.), o infecciones muy graves, puede ser particularmente apropiada una dosis de hasta 2 g tres veces al día en adultos y adolescentes, y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día en niños.

Se necesitan consideraciones adicionales en cuanto a la dosis cuando se traten pacientes con insuficiencia renal (ver a continuación).

Adultos y adolescentes

| Infección | Dosis a ser administrada cada 8 horas |
|---|---------------------------------------|
| Neumonía grave, incluyendo neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica | 500 mg ó 1 g |
| Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística | 2 g |
| Infecciones complicadas del tracto urinario | 500 mg ó 1 g |
| Infecciones complicadas intra-abdominales | 500 mg ó 1 g |
| Infecciones intra- y post-parto | 500 mg ó 1 g |
| Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos | 500 mg ó 1 g |
| Meningitis bacteriana aguda | 2 g |
| Tratamiento de pacientes con neutropenia febril | 1 g |

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

Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa en bolus durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa en bolus.

Insuficiencia renal

En adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 ml/min, la dosis debe ser ajustada, tal y como se indica a continuación. Los datos para avalar la aplicación de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g son limitados.

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Dosis (basada en un rango de “unidad” de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver tabla anterior) | Frecuencia |
|-------------------------------------|---|---------------|
| 26-50 | 1 unidad de dosis | cada 12 horas |
| 10-25 | mitad de una unidad de dosis | cada 12 horas |
| <10 | mitad de una unidad de dosis | cada 24 horas |

Meropenem se elimina por hemodiálisis y hemofiltración. Se debe administrar la dosis necesaria tras la finalización del ciclo de hemodiálisis.

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

Insuficiencia hepática

No es necesario 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 individuos de edad avanzada con función renal normal o con valores de aclaramiento de creatinina superiores a 50 ml/min.

Población pediátrica

Niños menores de 3 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los limitados datos de farmacocinética sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado (ver sección 5.2).

Niños desde 3 meses hasta 11 años y con un peso de hasta 50 kg

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

| Infección | Dosis a ser administrada cada 8 horas |
|---|--|
| Neumonía grave, incluyendo neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica | 10 ó 20 mg/kg |
| Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística | 40 mg/kg |
| Infecciones complicadas del tracto urinario | 10 ó 20 mg/kg |
| Infecciones complicadas intra-abdominales | 10 ó 20 mg/kg |
| Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos | 10 ó 20 mg/kg |
| Meningitis bacteriana aguda | 40 mg/kg |
| Tratamiento de pacientes con neutropenia febril | 20 mg/kg |

Niños con un peso superior a 50 kg

Se debe administrar dosis de adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

Forma de administración

Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6). Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante un bolus intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolus.

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

4.3. Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano derivado del 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

En la selección de meropenem para tratar a un paciente, se debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano derivado del carbapenem basándose en factores tales como la gravedad de la

infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de selección de bacterias resistentes a carbapenem.

Resistencia a *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

La resistencia a los antibióticos penémicos de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* varía en toda la Unión Europea. Se recomienda la prescripción teniendo en cuenta la prevalencia local de la resistencia de estas bacterias a penémicos.

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

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

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes tratados con meropenem (ver sección 4.8). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, el tratamiento se debe discontinuar inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Con otros antibióticos betalactámicos se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasma coronario alérgico agudo que puede dar lugar a infarto de miocardio, ver sección 4.8).

Colitis asociada a antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido meropenem, se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, pudiendo oscilar en gravedad desde leve hasta amenazante para la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de meropenem (ver sección 4.8).

Se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento con meropenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Convulsiones

Durante el tratamiento con carbapenemes, incluido meropenem, se han notificado con poca frecuencia convulsiones (ver sección 4.8).

Monitorización de la función hepática

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis), durante el tratamiento con meropenem debe monitorizarse la función hepática estrechamente (ver sección 4.8).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, se debe monitorizar la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No es necesario el ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Prueba directa de antiglobulina (Test de Coombs) seroconversión

Durante el tratamiento con meropenem puede desarrollarse test de Coombs positivo, directo o indirecto.

Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida

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

Meropenem Kern Pharma polvo para solución inyectable y para perfusión contiene sodio.

Meropenem Kern Pharma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: Este medicamento contiene aproximadamente 45 mg de sodio por cada dosis de 500 mg, equivalente a 2.25% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Meropenem Kern Pharma 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: Este medicamento contiene aproximadamente 90 mg de sodio por cada dosis de 1000 mg, equivalente a 4.5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción con medicamentos, con la excepción de probenecid. Éste compete con meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe su excreción renal, con el consiguiente aumento de la vida media de eliminación y concentración plasmática del mismo. Si se co-administra probenecid con meropenem, se requiere precaución.

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

Se han notificado descensos en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se ha co-administrado con agentes carbapenemes, dando lugar en unos dos días a una disminución de un 60-100% en los niveles de dicho ácido. Debido al rápido inicio y al amplio descenso, la co-administración de ácido valproico/valproato de sodio/valpromida con agentes carbapenemes no se considera manejable, y por tanto debe evitarse (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchas notificaciones de aumentos de los efectos anticoagulantes de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluyendo warfarina, en pacientes que han recibido concomitantemente agentes antibacterianos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, edad y estado general del paciente, de manera que es difícil de evaluar la contribución del antibiótico al incremento en el INR (“International Normalized Ratio”). Se recomienda que el INR debe monitorizarse frecuentemente, durante y justo al terminar la co-administración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo 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 en la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo.

Lactancia

Se ha detectado que meropenem se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Meropenem no se debe utilizar en mujeres en período de lactancia a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, durante la conducción o uso de máquinas, se debe tener en cuenta que se ha notificado dolor de cabeza, parestesia y convulsiones para meropenem.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En una revisión de 4.872 pacientes con 5.026 exposiciones a tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el fármaco comunicadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3%), rash (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1%). Los acontecimientos adversos de laboratorio relacionados con meropenem comunicados más frecuentemente fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de los enzimas hepáticos (1,5-4,3%).

Riesgos tabulados de reacciones adversas

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

Tabla 1

| Clasificación por órgano y sistema | Frecuencia | Acontecimiento |
|---|-----------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuentes | candidiasis oral y vaginal |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | trombocitemia |
| | Poco frecuentes | agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia. |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | anafilaxis (ver secciones 4.3 y 4.4), angioedema. |
| Trastorno psiquiátrico | Raras | delirio |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | cefalea |
| | Poco frecuentes | parestesia |
| | Raras | convulsiones (ver sección 4.4) |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal |
| | Poco frecuentes | colitis asociada a antibiótico (ver sección 4.4). |
| <u>Trastorno hepatobiliar</u> | Frecuentes | aumento de las transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de deshidrogenasa láctica sanguínea |
| | Poco frecuentes | aumento de bilirrubina sanguínea |

| | | |
|--|-----------------|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | rash, 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 (Síndrome de DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4). |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Frecuentes | Inflamación, dolor |
| | Poco frecuentes | Tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de Kounis

Se ha notificado síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos betalactámicos (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Meropenem está autorizado para niños mayores de 3 meses. No hay evidencia de un mayor riesgo de una reacción adversa al medicamento en niños, en base a los limitados datos disponibles. Todas las notificaciones recibidas fueron consistentes con los defectos 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, tal como se describe en la sección 4.2. La experiencia poscomercialización limitada indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosificación, éstas son consecuentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en cuanto a gravedad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

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

La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, derivados del carbapenem, código ATC: J01DH02.

Mecanismo de acción

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

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica (PK/PD)

De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha mostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la $(T > CMI)$ se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró actividad cuando las concentraciones en plasma excedieron la CIM de los organismos infectantes durante aproximadamente el 40% del intervalo de dosis. Este objetivo no se ha establecido clínicamente.

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana a meropenem puede aparecer como resultado de: (1) el descenso de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) la reducción de la afinidad de las PBPs diana, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de eflujo y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenems.

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

No hay resistencia cruzada basada en la diana entre meropenem y quinolonas, aminoglucósido, macrólidos y tetraciclina. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y/o bomba(s) de eflujo.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración inhibitoria mínima) para las pruebas de sensibilidad para meropenem han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y se enumeran aquí: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

La prevalencia de resistencias para las especies determinadas puede variar geográficamente y con el tiempo, y es preferible la información local sobre resistencias, particularmente en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de un agente en algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

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

Especies frecuentemente sensibles

Aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina)[±]

Especies de *Staphylococcus* (sensible a meticilina) incluyendo *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupo B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobias Gram-negativas

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobias Gram-positivas

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Anaerobias Gram-negativas

Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Especies para las que una resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecium[‡]

Aerobias Gram-negativas

Especies de *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos inherentemente resistentes

Aerobios Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia

Especies de *Legionella*

Otros microorganismos

Chlamydomydia pneumoniae

Chlamydomydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Especies que muestran sensibilidad natural intermedia

[‡]Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a meropenem

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

Muermo y melioidosis: el uso de meropenem en humanos se basa en datos de sensibilidad *in vitro* a *B.mallei* y *B.pseudomallei* y en datos limitados en humanos. El médico prescriptor debe referirse a documentos consensuados nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento de muermo y melioidosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En individuos sanos la semivida media plasmática es aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es 287 ml/min a 250 mg, cayendo a 205 ml/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg en perfusión durante 30 minutos, dan unos valores de C_{max} media de aproximadamente 23, 49 y 115 microgramos/ml respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 microgramos.h/ml. Los valores de C_{max} después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 microgramos/ml tras dosis de 500 y 1000 mg respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a individuos con función renal normal, no hay acumulación de meropenem.

Un estudio en 12 pacientes a los que se administró 1.000 mg de meropenem cada 8 horas tras cirugía para infecciones intraabdominales, mostró una C_{max} y semivida comparables a individuos normales, pero un mayor volumen de distribución de 27 l.

Distribución

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

Biotransformación

Meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo betalactámico, generando un metabolito microbiológicamente inactivo. In vitro, meropenem muestra una sensibilidad reducida a la hidrólisis por la dehidropeptidasa-I humana (DHP-I) en comparación con imipenem, y no se requiere la co-administración de un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación

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

Insuficiencia renal

Una insuficiencia renal da lugar a un AUC en plasma mayor y una semivida más prolongada para meropenem. Existieron aumentos del AUC de 2,4 veces en pacientes con una insuficiencia moderada ($CrCL$ 33-74 ml/min), de 5 veces en una insuficiencia grave ($CrCL$ 4-23 ml/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados ($CrCL < 2$ ml/min), en comparación con individuos sanos ($CrCL > 80$ ml/min). En pacientes con insuficiencia renal, el AUC del metabolito con el anillo abierto microbiológicamente inactivo aumentó también considerablemente. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes adultos

Estudios de farmacocinética realizados en pacientes, no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas frente a individuos sanos con función renal equivalente. Un modelo de población desarrollado a partir de datos en 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía, mostró que el volumen central depende del peso, y la eliminación del aclaramiento de creatinina y la edad.

Población pediátrica

En niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de C_{max} aproximados a aquellos en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consecuente entre las dosis y las semividas similar a aquellas observadas en los adultos, en todos salvo en los individuos más jóvenes (< 6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). Los valores medios de eliminación de meropenem fueron 5,8 ml/min/kg (6-12 años), 6,2 ml/min/kg (2-5 años), 5,3 ml/min/kg (6-23 meses) y 4,3 ml/min/kg (2-5 meses). Aproximadamente el 60% de la dosis se excreta en orina durante 12 horas como meropenem, con un 12% adicional como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de niños con meningitis son aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos simultáneos, aunque hay una variabilidad interindividual significativa.

La farmacocinética de meropenem en neonatos que necesitan tratamiento anti-infeccioso mostró una eliminación mayor en neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una semivida promedio global de 2,9 horas. La simulación de Montecarlo basada en un modelo de población de FC mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un 60% T>CIM para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término.

Pacientes de edad avanzada

Estudios de farmacocinética en individuos sanos de edad avanzada (65-80 años) han mostrado una reducción en el aclaramiento plasmático, que se corresponde con una reducción del aclaramiento de creatinina asociado a la edad y una reducción menor en la eliminación no renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales indican que meropenem se tolera adecuadamente por el riñón. La evidencia histológica del daño tubular renal se observó en ratones y perros solamente a dosis de 2.000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones y en monos a 500 mg/kg en un estudio a 7 días.

Meropenem se tolera generalmente de forma adecuada por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores a dosis por encima de 1.000 mg/kg.

La DL50 IV de meropenem en roedores es superior a 2.000 mg/kg.

En estudios a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, se observaron únicamente efectos menores, incluyendo una disminución en los parámetros de los hematíes en perros.

En los estudios en ratas hasta 750 mg/kg y en monos hasta 360 mg/kg, no existió evidencia de potencial mutagénico en una batería convencional de tests, ni tampoco toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico.

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbonato sódico anhidro

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

4 años

Tras la reconstitución:

Administración de inyección intravenosa en bolus

Una solución para inyección en bolus se prepara disolviendo el medicamento Meropenem 1 g y Meropenem 500 mg en 20 ml y 10 ml de agua para inyección, respectivamente. Se ha demostrado que la estabilidad química y física de empleo para una solución preparada para inyección en bolus es de 3 horas hasta 25°C o 12 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8°C).

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

Administración por perfusión intravenosa

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el medicamento en una solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9%, o en una solución para perfusión de dextrosa al 5%, hasta 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 6 horas hasta 25°C o 24 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8°C).

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

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones de empleo son responsabilidad del usuario. Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No refrigerar o congelar la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido/diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Meropenem Kern Pharma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión
674 mg de polvo en un vial de 20 ml de vidrio Tipo III con tapón (goma de bromobutilo) y sellado con un capuchón de aluminio con cubierta flip-off de plástico.

Meropenem Kern Pharma 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión
1348 mg de polvo en un vial de 30 ml de vidrio Tipo III con tapón (goma de bromobutilo) y sellado con un capuchón de aluminio con cubierta flip-off de plástico.

Este medicamento se suministra en envases de 1 ó 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inyección

Para ser empleado como inyección intravenosa en bolo, Meropenem Kern Pharma deberá reconstituirse con agua para preparaciones inyectables estéril tal como se menciona a continuación:

| Dosis de Meropenem | Cantidad de “agua para preparaciones inyectables” necesaria para su dilución |
|---------------------------|---|
| 500 mg | 10 ml |
| 1 g | 20 ml |
| 1,5 g | 30 ml |
| 2 g | 40 ml |

Esto proporciona una concentración aproximada de 50 mg/ml. Las soluciones reconstituidas son incoloras a amarillas.

Perfusión

Para la perfusión intravenosa con meropenem, el vial debe reconstituirse directamente con solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml) o de dextrosa al 5% (50 mg/ml).

Cada vial es para un sólo uso.

Deberán emplearse técnicas asépticas estándar para la preparación y administración de la solución.

La solución se debe agitar antes de utilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La solución reconstituida es una solución transparente de color amarillo pálido, sin partículas visibles.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa -Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meropenem Kern Pharma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG, nº reg.: 76.526
Meropenem Kern Pharma 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG, nº reg.: 76.308

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

Diciembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2025

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/>)