

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),  
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20ml
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g /30ml
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Bélgica	Meronem IV 500mg	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Bélgica	Meronem IV 1g	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Chipre	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml

<b><u>Estado miembro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>	<b><u>Contenido (Concentración)</u></b>
Chipre	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
República Checa	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
República Checa	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dinamarca	MERONEM	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dinamarca	MERONEM	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Estonia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem	500mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/10 ml
Estonia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/20 ml
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlandia	Meronem 500mg	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlandia	Meronem 1g	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francia	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francia	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Alemania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Alemania	Meronem 500 mg	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Alemania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Alemania	Meronem 1000 mg	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/20 ml 5 mg/ml
Grecia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grecia	Meronem	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml

<b><u>Estado miembro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>	<b><u>Contenido (Concentración)</u></b>
Grecia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grecia	Meronem	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Hungría	AstraZeneca Kft.- Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hungría	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Hungría	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hungría	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Islandia	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Reino Unido	Meronem 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	500mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Islandia	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Reino Unido	Meronem 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml

<b><u>Estado miembro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>	<b><u>Contenido (Concentración)</u></b>
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable	Vía intramuscular	500 mg/2 ml (no comercializado)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión	Vía intravenosa	250 mg/5 ml (no comercializado)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	Vía intravenosa	500 mg/10 ml (no comercializado)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	Vía intravenosa	1g/20 ml (no comercializado)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Polvo y disolvente para solución para perfusión	Vía intravenosa	250 mg/100 ml (no comercializado)

<b><u>Estado miembro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>	<b><u>Contenido (Concentración)</u></b>
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Polvo y disolvente para solución para perfusión	Vía intravenosa	500 mg/100 ml (no comercializado)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Polvo y disolvente para solución para perfusión	Vía intravenosa	1 g/100 ml (no comercializado)
Letonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem 500mg	500mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Letonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem 1g	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Lituania	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/10 ml
Lituania	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/20 ml
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Bélgica	Meronem IV 500mg	500mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Bélgica	Meronem IV 1g	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holanda	Meronem i.v.	250 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	En proceso de cancelación
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holanda	Meronem i.v.	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holanda	Meronem i.v.	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Noruega	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Noruega	Meronem	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml

<b><u>Estado miembro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>	<b><u>Contenido (Concentración)</u></b>
Noruega	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Noruega	Meronem	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Polonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Polonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular	500 mg/2 ml (no comercializado)
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Polvo para solución para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml

<b><u>Estado miembro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>	<b><u>Contenido (Concentración)</u></b>
Rumania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Rumania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem i.v. 1g	1g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml
República Eslovaca	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Eslovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	50 mg/ml
Eslovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	50 mg/ml
España	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid España	Meronem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión.	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
España	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid España	Meronem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml

<b><u>Estado miembro UE/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>	<b><u>Contenido (Concentración)</u></b>
Suecia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suecia	Meronem	500 mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/10 ml para inyección o concentración variable para perfusión
Suecia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suecia	Meronem	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/20 ml para inyección o concentración variable para perfusión
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 500mg	500mg	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	500 mg/20 ml
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 1g	1 g	Polvo para solución inyectable o para perfusión.	Vía intravenosa	1g/30 ml

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE MERONEM Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

El meropenem es un miembro de la familia de antibacterianos betalactámicos perteneciente a la clase de los carbapenémicos, con actividad bactericida *in vitro* frente a un amplio espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas, aerobias y anaerobias, entre ellas las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de betalactamasas cromosómicas AMpC. Inhibe la síntesis de la pared bacteriana al igual que otros antibióticos betalactámicos, pero es resistente a la degradación por acción de las betalactamasas o las cefalosporinas.

El CHMP observó que este procedimiento de armonización de RCP se refiere a dos dosis (500 mg y 1 g) de la forma farmacéutica intravenosa única.

El CHMP evaluó una serie de puntos de discordia en la información del producto (IP) de meropenem y aprobó una IP revisada. Los puntos principales pendientes de armonización eran los siguientes.

- Cuestiones relativas a la calidad

El TAC presentó un texto armonizado para el módulo 3. El principio activo meropenem trihidrato es suministrado por dos fabricantes. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japón) era el fabricante original; ACS Dobfar SpA (Milán /Italia) es otro fabricante del producto intermedio HECA y de meropenem trihidrato puro estéril. Este segundo fabricante ha obtenido la autorización de comercialización en la mayoría de los Estados miembros, por lo que también aparece mencionado en la documentación armonizada.

La documentación presentada refleja la información ya aprobada para Dainippon Sumitomo Pharma y ACS Dobfar SpA, así como información adicional y los cambios realizados hasta la fecha.

La información contenida en la sección de Calidad acerca de la estabilidad de los productos se completó con los datos comerciales más recientes, que justifican un período de validez de 4 años cuando los productos se conservan a una temperatura de hasta 30 °C.

Se armonizaron también algunas secciones del RCP relativas a la calidad, en concreto las secciones 6.3 y 6.4. El TAC se ha comprometido a presentar información adicional en el plazo especificado en su carta de compromiso de 23 de julio de 2009.

- Cuestiones relativas a la eficacia y la seguridad

#### Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Neumonía, incluidas la neumonía extrahospitalaria y la neumonía hospitalaria

En el programa clínico presentado junto con la solicitud original de la autorización de comercialización se describieron 6 estudios clínicos realizados en unos 1.200 pacientes, de ellos unos 650 tratados con meropenem. Para estos estudios se reclutaron pacientes con infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB), por ser lo adecuado en ese momento. El TAC presentó una visión de conjunto de los patógenos relacionados con las IVRB, incluyendo un resumen de los datos de concentración inhibitoria mínima (CIM) correspondientes a los patógenos causantes de IVRB que se aíslan con más frecuencia.

Aunque se reconoce que no todos los pacientes con neumonía extrahospitalaria (NEH) necesitan tratamiento con un carbapenémico, el TAC alegó que es innecesario restringir la indicación a los casos

graves, puesto que la gravedad queda ya implícita en la vía de administración del producto y en otros aspectos del etiquetado. Tras analizar toda la información disponible, el CHMP consideró que no es necesario calificar la NEH como grave, puesto que no es previsible que un profesional sanitario administre un agente intravenoso para el tratamiento de una NEH leve.

A la inversa, si se tienen en cuenta los patógenos de destino y la posible gravedad de las infecciones, los estudios clínicos recientes, la práctica clínica, el contexto microbiológico actual, las guías de práctica internacionales y nacionales y el buen uso de los antibióticos, puede considerarse que meropenem es un tratamiento bactericida adecuado para la neumonía hospitalaria. Aunque la bacteriología de la neumonía hospitalaria y la neumonía asociada al respirador (NAR) son similares, la gravedad del estado general de los pacientes y el resultado del tratamiento son lo suficientemente diferentes como para que no pueda extrapolarse la eficacia en la NAR a partir de la eficacia en la neumonía hospitalaria. Tampoco se ha realizado una evaluación formal de meropenem en un ensayo clínico en la NAR. Por todo ello, el CHMP convino en que la gravedad del estado general de los pacientes y el resultado del tratamiento son lo bastante diferentes como para que no se pueda extrapolar la eficacia en la NAR a partir de la eficacia en la neumonía hospitalaria.

El CHMP aprobó finalmente la indicación siguiente:

***Neumonía, incluidas la neumonía extrahospitalaria y la neumonía hospitalaria***

Debe observarse también que las consideraciones referidas a la neumonía son las mismas para adultos y para niños. En lo que respecta a la población pediátrica, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en establecer el límite inferior de edad en «3 meses», si bien estimó que debe mantenerse la opción de tratar a niños menores de 3 meses, incluso neonatos.

**Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística (FQ)**

En el programa clínico presentado junto con la solicitud original de la autorización de comercialización se describió un estudio clínico realizado en 40 pacientes, de ellos 27 tratados con meropenem. Los datos de éste y de otro estudio posterior realizado en 122 pacientes (de ellos 70 tratados con meropenem en combinación con tobramicina) después del registro inicial del medicamento han demostrado que meropenem es eficaz en el tratamiento de las IVRB en pacientes con FQ, siendo su eficacia similar a la de ceftazidima en monoterapia o en combinación con tobramicina. Asimismo, se presentó un resumen, procedente de dos estudios, de los datos de CIM correspondientes a los patógenos que causan con más frecuencia infecciones pulmonares en pacientes con FQ.

Tras considerar los datos recientes sobre la sensibilidad de cepas europeas aisladas en diversos programas de vigilancia y los datos clínicos disponibles, AstraZeneca propuso la inclusión de *P. aeruginosa* y de *Burkholderia cepacia* en la lista de especies que pueden ser resistentes a meropenem. Aunque otros fármacos exhiben actividad frente a *P. aeruginosa*, los especialistas prefieren disponer de varios agentes entre los que elegir para resolver problemas de la disminución temporal de la sensibilidad (por ejemplo, ciclos de antibióticos), alergias u otras intolerancias. La mayoría de los especialistas recomiendan el uso de combinaciones de antibióticos para el tratamiento de pacientes con FQ, ya sea por vía intravenosa, por vía oral o por inhalación. El TAC analizó los datos sobre los beneficios de Meronem procedentes de ensayos clínicos, programas nacionales e internacionales de uso compasivo/pacientes concretos y estudios comparativos. Se consideraron también otros tratamientos alternativos. La mejora de la función pulmonar tras una exacerbación pulmonar aguda en la FQ es importante para la calidad de vida y la supervivencia del paciente, puesto que la función pulmonar es el factor que mejor predice la mortalidad. Por consiguiente, la mejora de la función pulmonar es un beneficio clave resultante del tratamiento con meropenem. Se dispone de escasos datos de ensayos clínicos en la FQ que permitan una evaluación sólida de los beneficios, pero el TAC presentó dos estudios recientes con la combinación de meropenem con tobramicina, uno de los cuales sigue siendo uno de los mayores ensayos clínicos que se han realizado en la

FQ. En dos programas de uso compasivo considerados por el TAC se constató una mejora de la función pulmonar en los pacientes con FQ tratados con meropenem.

Se evaluó también la seguridad de Meronem en la FQ a partir de los datos de ensayos clínicos, programas nacionales e internacionales de uso compasivo/pacientes concretos y estudios comparativos de meropenem y tobramicina frente a ceftazidima. El TAC exploró asimismo la base de datos sobre seguridad de los pacientes, en busca de casos con antecedentes médicos de FQ. Se localizaron 484 episodios en 273 casos, que el TAC resumió y comentó. El TAC no notificó ningún acontecimiento adverso atribuido al uso de meropenem inhalado o pulverizado. Tras considerar estos datos, el TAC concluyó que el perfil de seguridad declarado en la población de pacientes con FQ es similar al declarado en la población general y que meropenem es bien tolerado. Las náuseas y las alteraciones en los valores de la función hepática son los riesgos más frecuentes y esos efectos revirtieron la interrupción del tratamiento.

El CHMP aceptó los argumentos del TAC y se mostró de acuerdo en la inclusión de una mención específica de la fibrosis quística en la sección de indicaciones, inmediatamente a continuación de las infecciones de las vías respiratorias bajas:

### ***Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística***

En lo que respecta a la población pediátrica, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en establecer el límite inferior de edad en «3 meses», si bien estimó que debe mantenerse la opción de tratar a niños menores de 3 meses, incluso neonatos.

### **Infecciones urinarias complicadas (IUc):**

Hasta la fecha, se han realizado siete estudios patrocinados por AstraZeneca en las IUc. Todos ellos (1 estudio fundamental y 6 complementarios) se presentaron con la solicitud original de la autorización de comercialización. En esos estudios, las IU complicadas se asociaron a anomalías estructurales o funcionales, como hipertrofia prostática, hidronefrosis, vejiga neurogénica, reflujo vesicouretral, estenosis, cálculos, tumor, IU altas o prolapso, sonda urinaria permanente, o procedimiento diagnóstico o quirúrgico urológico concomitante. Se presentó también un resumen de los datos de la CIM.

Los estudios clínicos y la experiencia clínica demuestran la eficacia de los carbapenémicos, entre ellos meropenem, en las IU. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de penemos en las IUc sin hacer distinciones de eficacia y de seguridad entre los distintos medicamentos. En consecuencia, tras considerar los conocimientos actuales de la clase farmacológica de los penémicos, el contexto microbiológico, la práctica clínica y las recomendaciones clínicas, la necesidad médica de penémicos en algunas situaciones y de utilizar meropenem únicamente en infecciones bacterianas graves que se sospeche o se sepa que están causadas por patógenos resistentes a otros betalactámicos y sensibles a meropenem, el CHMP aprobó la siguiente indicación terapéutica en el RCP de meropenem:

### ***Infecciones urinarias complicadas***

Debe observarse que las consideraciones relativas a las IUc son las mismas para adultos y para niños. En lo que respecta a la población pediátrica, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en establecer el límite inferior de edad en «3 meses», si bien estimó que debe mantenerse la opción de tratar a niños menores de 3 meses, incluso neonatos.

### **Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)**

En el programa clínico presentado junto con la solicitud original de la autorización de comercialización se describieron 5 estudios clínicos realizados en unos 1.150 pacientes con IIA, de ellos 580 tratados con meropenem. Desde que se presentó esa solicitud original, se han realizado otros 5 estudios clínicos en

cerca de 650 pacientes (sin que se disponga de datos sobre el número de los tratados con meropenem). El TAC presentó además una lista de los patógenos relacionados con las IIA, así como un resumen de los datos de CIM de los patógenos causantes de IIA aislados en los ensayos clínicos.

El CHMP observó que la indicación de IIA complicadas propuesta se corresponde con la documentación clínica y la experiencia clínica adquirida en este terreno. Meropenem figura entre los medicamentos recomendados en las guías terapéuticas y la indicación «Infecciones intraabdominales» ha sido aprobada en los 29 países europeos. En consecuencia, el CHMP aprobó la siguiente indicación terapéutica:

### ***Infecciones intraabdominales complicadas***

Las consideraciones relativas a las IIA son las mismas para adultos y para niños. En lo que respecta a la población pediátrica, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en establecer el límite inferior de edad en «3 meses», si bien estimó que debe mantenerse la opción de tratar a niños menores de 3 meses, incluso neonatos.

### **Infecciones del parto y el puerperio**

En el programa clínico presentado junto con la solicitud original de la autorización de comercialización se describió un estudio clínico realizado en unas 500 pacientes con infecciones obstétricas y ginecológicas, de ellas 250 tratadas con meropenem. Los datos de ese estudio demostraron que meropenem es muy eficaz en el tratamiento de infecciones ginecológicas bacterianas. Su eficacia clínica y bactericida en monoterapia fue similar a la de la combinación de clindamicina y gentamicina. Se incluyó un resumen de los datos de CIM de los patógenos ginecológicos frecuentes aislados en ese estudio clínico presentado junto con la solicitud de autorización de comercialización original.

El CHMP consideró que resultaba artificioso insistir en algunas infecciones subginecológicas, puesto que el nivel de demostración se limitaba en general a las infecciones ginecológicas, especialmente cuando se consideraban subindicaciones específicas como la episiotomía o la endometritis. Por consiguiente, el CHMP estimó más apropiado agrupar esas subindicaciones en términos generales y, en consecuencia aprobó la indicación siguiente:

### ***Infecciones del parto y el puerperio***

Se observó que esta indicación valía tanto para mujeres adultas como para niñas. El TAC no propuso ninguna recomendación sobre posología pediátrica, lo cual se considera aceptable dadas las infecciones ginecológicas propuestas.

### **Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc)**

En el programa clínico presentado junto con la solicitud original de la autorización de comercialización se describieron 6 estudios clínicos realizados en unos 950 pacientes con IPTB, de ellos 470 tratados con meropenem. Desde que se presentó la solicitud original de la autorización de comercialización, se han realizado otros dos estudios clínicos en unos 1.050 pacientes, de ellos aproximadamente 520 tratados con meropenem.

El CHMP consideró que la documentación clínica presentada por el TAC no contribuía mucho a la evaluación, ya que los estudios incluyen una mezcla de infecciones cutáneas generalizadas y falta documentación sólida sobre la celulitis grave, que no es del todo relevante para el interés de los penémicos. Sin embargo, el interés por el uso de los carbapenémicos, entre ellos meropenem, en las IPTB se ve ahora respaldado por la experiencia clínica. En consecuencia, tras tener en cuenta la actividad microbiológica de los penémicos, el actual contexto microbiológico, la práctica clínica, la necesidad médica de penémicos en algunas situaciones y la circunstancia de que meropenem esté indicado

únicamente en infecciones bacterianas graves que se sospeche o se sepa que están causadas por patógenos resistentes a otros betalactámicos y sensibles a meropenem, el CHMP aprobó la siguiente indicación:

### ***Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas***

Se observó que las consideraciones relativas a las IPTBc son las mismas para adultos y para niños. En lo que respecta a la población pediátrica, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en establecer el límite inferior de edad en «3 meses», si bien estimó que debe mantenerse la opción de tratar a niños menores de 3 meses, incluso neonatos.

### **Meningitis bacteriana aguda**

En el programa clínico presentado junto con la solicitud original de la autorización de comercialización se describieron 4 estudios clínicos realizados en unos 220 pacientes con meningitis infecciosas, de ellos 120 tratados con meropenem. Los datos de estos estudios demostraron que meropenem es eficaz en el tratamiento de la meningitis bacteriana, mostrando una eficacia similar a la cefotaxima/ceftriaxona. En la solicitud original de autorización de comercialización se presentó un resumen de los datos de CIM de los patógenos causantes de meningitis común aislados en los estudios clínicos.

En los estudios 3591IL/0065 y 3591IL/0022 participaron únicamente pacientes pediátricos, pero en los estudios 3591IL/0020 y 3591IL/0021 intervinieron tanto niños como adultos. La recomendación de utilizar meropenem para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda en adultos se basa en la evaluación en adultos mencionada, así como en una extrapolación de su eficacia a partir del grupo mucho mayor de niños con meningitis evaluados. Esta extrapolación se considera válida porque la fisiopatología de la meningitis y su etiología bacteriana son esencialmente iguales en adultos y en niños y porque se conoce la relación entre la dosis de adulto y pediátrica (la dosis de 40 mg/kg en niños equivale a una dosis unitaria de 2 g en adultos).

En todo caso, a pesar de la insuficiencia de los datos clínicos presentados, no debe desdeñarse el interés crítico de este medicamento, sobre todo en cepas Gram negativas resistentes productoras de betalactamasas de espectro extendido. El uso de meropenem en la meningitis está respaldado hoy por la experiencia clínica y reconocido en las guías de práctica. En consecuencia, tras tener en cuenta la actividad microbiológica de meropenem, el actual contexto microbiológico, la práctica clínica, la necesidad médica de penémicos en algunas situaciones y la circunstancia de que meropenem esté indicado únicamente para infecciones bacterianas graves que se sospeche o se sepa que están causadas por patógenos resistentes a otros betalactámicos y sensibles a meropenem, el CHMP consideró aceptable la indicación de «meningitis bacteriana aguda».

En lo que respecta a la población pediátrica, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en establecer el límite de edad inferior en «3 meses», si bien estimó que debe mantenerse la opción de tratar a niños menores de 3 meses, incluso neonatos. El CHMP consideró que, si bien el nivel de demostración era más limitado en adultos que en niños, meropenem es una opción adecuada también para el tratamiento de los casos de meningitis aguda en adultos.

El CHMP aprobó la indicación siguiente:

### ***Meningitis bacteriana aguda***

#### **Tratamiento de pacientes con neutropenia febril**

En el programa clínico presentado junto con la solicitud original de la autorización de comercialización se describieron dos estudios clínicos realizados en unos 470 pacientes, de ellos unos 230 tratados con meropenem.

El CHMP observó que la indicación de neutropenia está actualmente aprobada en la mayoría de los Estados miembros. El interés por el uso de meropenem como tratamiento empírico de la neutropenia febril está respaldado por la experiencia clínica y reconocido en las guías de práctica. En consecuencia, tras tener en cuenta la actividad microbiológica de meropenem, el actual contexto microbiológico, la práctica clínica, la necesidad médica de penemos en algunas situaciones y la circunstancia de que meropenem esté indicado únicamente para infecciones bacterianas graves que se sospeche o sepa que están causadas por patógenos resistentes a otros betalactámicos y sensibles a meropenem, el CHMP consideró aceptable la indicación de «tratamiento de la neutropenia febril».

Se observó que las consideraciones son las mismas para adultos y para niños. En lo que respecta a la población pediátrica, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en establecer el límite inferior de edad en «3 meses», si bien estimó que debe mantenerse la opción de tratar a niños menores de 3 meses, incluso neonatos.

El CHMP aprobó el siguiente texto armonizado:

***Meropenem puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril cuya causa se sospeche que es una infección bacteriana.***

Desde una perspectiva conceptual, la combinación de bactericidas pertenecientes a distintas clases puede abarcar patógenos no sospechados, mejorar la cobertura frente a patógenos resistentes a antibióticos como *P. aeruginosa*, prevenir o reducir la resistencia a antibióticos y conseguir mejores resultados clínicos y bacteriológicos. Puede ayudar también a reducir la resistencia evitando la transmisión horizontal de infecciones no tratadas adecuadamente debido a la presencia de patógenos resistentes a antibióticos. La decisión de utilizar meropenem como parte de un tratamiento combinado debe ser tomada por los profesionales sanitarios después de tener en cuenta las características de cada paciente, la infección tratada, la flora bacteriana local predominante y sus perfiles de sensibilidad a los antibióticos.

El perfil de seguridad se basa principalmente en ensayos clínicos en monoterapia y, dado el pequeño número de acontecimientos adversos notificados una vez iniciada la comercialización de este medicamento en pacientes que han recibido tratamiento combinado, no se puede extrapolar nada a partir de esos datos.

El CHMP consideró que no era necesario hacer mención expresa de las estrategias de combinación en el RCP, puesto que la práctica clínica se basa en las guías oficiales, como se indica en la sección 4.1 del RCP.

***Deben tenerse en cuenta las guías oficiales sobre el uso correcto de los agentes bactericidas.***

#### **Sección 4.2 - Posología y forma de administración**

En resumen, el CHMP aprobó una posología armonizada de 500 mg o 1 g (administrados cada 8 horas) en adultos, adolescentes y niños con un peso superior a 50 kg, o de 10 a 20 mg/kg (administrados cada 8 horas) en niños de 3 meses (y menores) a 11 años de edad y hasta 50 kg de peso para las siguientes indicaciones:

- Neumonía, incluidas la neumonía extrahospitalaria y la neumonía hospitalaria
- Infecciones urinarias complicadas
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones del parto y el puerperio (sólo en mujeres adultas)
- Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas

Para esas indicaciones y tras evaluar el perfil de seguridad del medicamento, el CHMP consideró que no debía sobrepasarse una dosis de 1 g en embolada IV en adultos o de 20 mg/kg en embolada IV en niños. El CHMP recomendó añadir la siguiente declaración en la sección 4.2 del RCP:

***Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de la embolada intravenosa de 2 g o la embolada correspondiente de 40 mg/kg en niños.***

En cuanto a los casos de infección broncopulmonar en la fibrosis quística, el CHMP aceptó el régimen posológico propuesto por el TAC de 2 g cada 8 horas en adultos, adolescentes y niños con un peso superior a 50 kg, y de 40 mg/kg cada 8 horas en niños de 3 meses (y menores) a 11 años de edad y hasta 50 kg de peso, puesto que se requieren específicamente dosis más elevadas en el tratamiento de las infecciones causadas por *Acinetobacter* o *P. aeruginosa*. Para el tratamiento de estas infecciones no deben administrarse dosis más bajas, debido al riesgo de concentraciones subóptimas.

Para la indicación de meningitis bacteriana aguda, el CHMP aprobó el régimen posológico propuesto por el TAC, consistente en la administración exclusivamente de dosis más elevadas de 2 g cada 8 horas tanto a adultos y adolescentes como a niños con un peso superior a 50 kg. En niños de 3 meses (y menores) a 11 años de edad y hasta 50 kg de peso, se acordó una dosis de 40 mg/kg administrada cada 8 horas.

Para todas las indicaciones, no se consideró necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ni en pacientes de edad avanzada con una función renal normal o valores del aclaramiento de la creatinina superiores a 50 ml/minuto. En cuanto a la posología en pacientes de edad avanzada, el CHMP consideró que una edad superior a los 65 años no constituye en sí misma un problema para la administración de la medicación, salvo que el estado clínico y la función renal del paciente estén significativamente alterados.

En cuanto al régimen posológico para adultos con insuficiencia renal, el TAC declaró que no se habían estudiado ajustes del límite superior de 1 a 2 g, pero que en la práctica clínica eso era muy frecuente.

La recomendación hecha por el TAC de administrar la medicación durante un período de 15 a 30 minutos se basa en las recomendaciones posológicas seguidas en los estudios de eficacia que se presentaron junto con la solicitud de autorización de comercialización de meropenem.

### **Sección 4.3 Contraindicaciones**

El CHMP se mostró de acuerdo con la siguiente información añadida por el TAC en la sección 4.3 del RCP sobre hipersensibilidad a cualquier otro bactericida carbapenémico y sobre hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea intensa) a cualquier otro tipo de bactericida betalactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

***Hipersensibilidad a cualquier otro bactericida carbapenémico.***

***Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea intensa) a cualquier otro tipo de bactericida betalactámico (penicilinas o cefalosporinas).***

### **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El CHMP observó que el perfil de seguridad de meropenem es bien conocido y que las reacciones graves de hipersensibilidad se consideran típicas de la clase de los carbapenémicos. En consecuencia, se revisó la Sección 4.4 para introducir cambios en los párrafos sobre hipersensibilidad y el aparato digestivo.

El CHMP propuso mantener la información sobre convulsiones y reacciones hepáticas, puesto que alerta a los médicos de la necesidad de administrar meropenem con precaución, teniendo en cuenta estos dos acontecimientos adversos.

El CHMP consideró que la información presentada por el TAC era insuficiente y no lo bastante convincente para prescindir de la vigilancia del tratamiento por su toxicidad hepática.

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

El CHMP consideró poco previsible que la administración conjunta de probenecid y meropenem tenga consecuencias clínicas, en vista del limitado incremento. Convino en la necesidad de evitar la administración de ácido valproico durante el tratamiento con Meronem. Por último, con respecto a la posible interacción con anticoagulantes, el CHMP mantuvo su posición de que el efecto de los anticoagulantes orales puede verse incrementado cuando se administran conjuntamente con antibióticos.

#### **Sección 4.6 - Embarazo y lactancia**

El CHMP aprobó el texto armonizado y actualizado propuesto para la sección 4.6 Embarazo y lactancia, por estar en consonancia con la «*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation* (EMEA/CHMP/203927/2005, julio de 2008)».

#### **Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Aunque no se dispone de datos, no es previsible que Meronem afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

El texto propuesto por el TAC fue aceptado por el CHMP.

#### **Sección 4.8 - Reacciones adversas**

El CHMP observó que los datos de estudios o revisiones presentados por el TAC indicaban algunos casos de convulsiones con meropenem. Al considerarse relevante esta reacción para la clase de los carbapenémicos y haberse mencionado en la sección 4.4 del RCP de otros carbapenémicos, el CHMP aceptó la adición del texto siguiente en la Sección 4.4 del RCP de Meronem:

*Se han observado infrecuentemente convulsiones durante el tratamiento con carbapenémicos, entre ellos meropenem (véase la sección 4.8).*

Por consiguiente, el CHMP consideró que las dos RAM «aumento de la creatinina sérica» y «aumento de la urea sérica» debían incluirse en el RCP armonizado de Meronem como «RAM infrecuentes».

#### **Sección 4.9 - Sobredosis**

El CHMP consideró improbable una sobredosis intencionada de Meronem, aunque señaló la posibilidad de una sobredosis no intencionada, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. En personas con función renal normal, se producirá una eliminación rápida por vía renal. Meronem y su metabolito se eliminarán en la hemodiálisis.

#### **Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas**

El CHMP observó que los propios países de la UE no han considerado necesarios unos valores de corte de CLSI además de los valores de corte de EUCAST. Por consiguiente, decidió por unanimidad que no hay lugar para los valores de corte de CLSI cuando se dispone de los valores de EUCAST. En consecuencia, se eliminó el párrafo sobre CLSI y sólo se especificó la información de EUCAST en este RCP armonizado en toda la UE.

Se modificó asimismo la tabla del espectro antibacteriano.

Por último, se revisaron las secciones de «Especies que pueden plantear un problema de resistencia adquirida» y «Organismos con resistencia intrínseca».

### **Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas**

El CHMP examinó la propuesta de TAC para esta sección y la consideró aceptable. En concreto, valoró positivamente la subsección referida a los neonatos. El CHMP aprobó un texto armonizado para esta sección.

### **Sección 5.3 - Datos preclínicos sobre seguridad**

El CHMP consideró que meropenem tiene una toxicidad aguda relativamente baja, si bien se han observado efectos renales en ratones con una dosis de 2.200 mg/kg, en perros con una dosis de 2.000 mg/kg y en monos con una dosis de 500 mg/kg. El CHMP convino en las modificaciones adicionales en esta sección del RCP relativas a los efectos renales en ratones, perros y monos.

En la sección 5.3 del RCP se añadieron también modificaciones relativas a los efectos en el SNC de roedores.

### **Sección 6.1 - Lista de excipientes**

Tras considerar los datos presentados sobre calidad, el CHMP aceptó que el carbonato sódico anhidro es el único componente inactivo presente en el producto. Este componente se añade para facilitar la disolución del fármaco a granel, ya que aumenta el pH de la solución por encima del valor pKa del grupo carboxilo de meropenem.

### **Sección 6.2 - Contraindicaciones**

Tras considerar los datos presentados sobre calidad, el CHMP se mostró de acuerdo en que este medicamento no debe mezclarse con ningún otro, salvo los mencionados en la sección 6.6.

### **Sección 6.3 - Período de validez**

La información contenida en la sección de Calidad sobre la estabilidad de los productos se ha completado con datos comerciales más recientes que justifican un período de validez de 4 años cuando los productos se conservan a una temperatura inferior a 30 °C. El CHMP convino en la necesidad del «uso inmediato» de las soluciones reconstituidas, a la vista especialmente de la rápida degradación de la glucosa 5%. Por consiguiente, en la sección 6.3 del RCP se indica que las soluciones reconstituidas deben utilizarse en el plazo de una hora (tiempo que abarca la preparación de la solución reconstituida y la duración de la inyección intravenosa o la infusión de la solución reconstituida).

### **Sección 6.4 - Precauciones especiales de conservación**

Tras considerar los datos sobre calidad presentados, el CHMP concluyó que el producto no debe conservarse a temperaturas superiores a 30 °C y que la solución reconstituida no debe congelarse.

### **Sección 6.5 - Naturaleza y contenido del envase**

Basándose en los datos presentados sobre calidad, el CHMP modificó el texto de esta sección para indicar que el medicamento se suministra en cajas de 1 ó 10 viales y que puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

## **Sección 6.6 - Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Tras considerar los datos presentados sobre calidad, el CHMP concluyó que meropenem para inyección intravenosa en embolada debe reconstituirse con agua estéril para inyectables y que, en caso de infusión intravenosa, los viales de meropenem deben reconstituirse directamente con solución para infusión de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%.

### **MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO**

Considerando

- que el ámbito de la remisión era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,

- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III de la documentación de Meronem y nombres asociados (véase Anexo I). Las condiciones de la autorización de comercialización se recogen en el Anexo IV.

### **ANEXO III**

#### **FICHA TÉCNICA O RESÚMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**Nota: Esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto es la versión válida en el momento de la Decisión de la Comisión.**

**Tras la Decisión de la Comisión las Autoridades Competentes del Estado Miembro, de acuerdo con el Estado Miembro de Referencia, actualizarán la información del producto según se requiera. Por lo tanto, puede que esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto no representen necesariamente el texto actual.**

**FICHA TÉCNICA O RESÚMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Meropenem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión  
Meropenem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meropenem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión (ver Anexo I)  
Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 500 mg de meropenem anhidro.

Meropenem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión (ver Anexo I)  
Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 1 g de meropenem anhidro.

Excipientes:

Cada vial de 500 mg contiene 104 mg de carbonato sódico que equivalen a aproximadamente 2,0 mEq de sodio (aproximadamente 45 mg).

Cada vial de 1 g contiene 208 mg de carbonato sódico que equivalen a aproximadamente 4,0 mEq de sodio (aproximadamente 90 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable o para perfusión.

Polvo blanco a amarillo claro.

## 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, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial
- 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 puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que es debida a infección bacteriana.

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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 nosocomiales debidas a *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp., 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 (para más información ver a continuación).

#### Adultos y adolescentes

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

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

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

#### Insuficiencia renal

En adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 ml/min, la dosis debe ser ajustada, 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 ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

### Dosis en pacientes geriátricos

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, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial	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.

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.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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**

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

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.

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 *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis.

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

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).

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

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

Meropenem contiene sodio.

Meropenem 500 mg: Este medicamento contiene aproximadamente 2,0 mEq de sodio por cada dosis de 500 mg, lo que debe tenerse en cuenta por pacientes bajo una dieta controlada de sodio.

Meropenem 1,0 g: Este medicamento contiene aproximadamente 4,0 mEq de sodio por cada dosis de 1,0 g, lo que debe tenerse en cuenta por pacientes bajo una dieta controlada de sodio.

#### **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 compite 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 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.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

No existen datos suficientes, o son limitados, sobre la utilización de meropenem en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

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

#### *Lactancia*

Se desconoce si meropenem se excreta en la leche humana. Meropenem se detecta a concentraciones muy bajas en leche materna en animales. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o si se interrumpe/evita el tratamiento con meropenem, teniendo en cuenta el beneficio de la terapia para la mujer.

### **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.

### **4.8 Reacciones adversas**

En una revisión de 4.872 pacientes con 5.026 exposiciones a tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el fármaco comunicadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3%), 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%).

Las reacciones adversas recogidas en la tabla con una frecuencia “no conocida”, no se observaron en los 2.367 pacientes que fueron incluidos en los estudios clínicos pre-autorización con meropenem vía intravenosa e intramuscular, pero se han notificado durante el periodo postcomercialización.

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**

<b>Clasificación por órgano y sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Acontecimiento</b>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	trombocitemia
	Poco frecuentes	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	No conocida	agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	angioedema, anafilaxis (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	cefalea
	Poco frecuentes	parestesia
	Raras	convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	No conocida	colitis asociada a antibiótico (ver sección 4.4).
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de deshidrogenasa láctica sanguínea
	Poco frecuente	aumento de bilirrubina sanguínea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	rash, prurito
	Poco frecuentes	urticaria
	No conocida	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
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
	No conocida	dolor en el lugar de la inyección

#### **4.9 Sobredosis**

Puede ser posible una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta, tal como se describe en la sección 4.2. La experiencia postcomercialización limitada indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosificación, éstas son consecuentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en cuanto a gravedad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

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

La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, carbapenemes, código ATC: J01DH02

#### Mecanismo de acción

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

#### Relación Farmacocinética/Farmacodinámica (FC/FD)

De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha mostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la CIM ( $T > CIM$ ) se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, 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 carbapenemes.

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

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

#### Puntos de corte

A continuación se indican los puntos de corte clínicos para la determinación de la CIM según el EUCAST (“European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”)

<u>Puntos de corte clínicos de la CIM para meropenem según el EUCAST (05-06-2009, v 3.1)</u>		
<u>Organismo</u>	<u>Sensible (S) (mg/l)</u>	<u>Resistente (R) (mg/l)</u>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Otros estreptococos	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> y <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobios Gram-positivos	≤ 2	> 8

Anaerobios Gram-negativos	≤ 2	> 8
Puntos de corte no asociados a especies <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Los puntos de corte de Meropenem para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en meningitis son 0,25/1 mg/l.

<sup>2</sup> Las cepas con valores de CIM por encima del punto de corte S/I son raras o no se han notificado todavía. Se deben repetir las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de tales cepas aisladas y enviarlas a un laboratorio de referencia si se confirma el resultado. Las cepas aisladas confirmadas con una CIM por encima del punto de corte de resistencia actual (en cursiva), deben notificarse como resistentes hasta que haya una evidencia acerca de la respuesta clínica.

<sup>3</sup> La sensibilidad de estafilococos a meropenem se deriva de la sensibilidad a meticilina.

<sup>4</sup> Los puntos de corte de meropenem en *Neisseria meningitidis* se refieren solo a meningitis.

<sup>5</sup> Los puntos de corte no asociados a especies han sido determinados principalmente a partir de datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Se emplean para especies no mencionadas en la tabla y notas al pie de tabla.

-- = No se recomiendan pruebas de sensibilidad ya que la especie es un objetivo limitado para el tratamiento con el medicamento.

Para las especies seleccionadas, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, y es deseable una información local sobre dicha resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable en al menos algunos tipos de infecciones.

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

<p><u>Especies frecuentemente sensibles</u></p> <p><u>Aerobias Gram-positivas</u>  <i>Enterococcus faecalis</i><sup>§</sup>  <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)<sup>‡</sup>  Especies de <i>Staphylococcus</i> (sensible a meticilina) incluyendo <i>Staphylococcus epidermidis</i>  <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B)  Grupo de <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i>, y <i>S. intermedius</i>)  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupo A)</p> <p><u>Aerobias Gram-negativas</u>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Citrobacter koseri</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i>  <i>Serratia marcescens</i></p> <p><u>Anaerobias Gram-positivas</u>  <i>Clostridium perfringens</i>  <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i></p>
--

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*<sup>§†</sup>

Aerobias Gram-negativas

Especies de *Acinetobacter*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

Organismos inherentemente resistentes

Aerobios Gram-negativos

*Stenotrophomonas maltophilia*

Especies de *Legionella*

Otros microorganismos

*Chlamydomphila pneumoniae*

*Chlamydomphila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

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

<sup>‡</sup>Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a meropenem

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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<sub>max</sub> media de aproximadamente 23, 49 y 115 µg/ml respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 µg.h/ml. Los valores de C<sub>max</sub> después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 µg/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 1000 mg de meropenem cada 8 horas tras cirugía para infecciones intraabdominales, mostró una C<sub>max</sub> 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 biexponencial, pero es mucho menos evidente tras 30 minutos de perfusión. Se ha mostrado que meropenem penetra de forma adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales: incluyendo pulmón,

secreciones bronquiales, bilis, fluido cerebroespinal, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

### Metabolismo

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 inactivos 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.

### Pediatría

En niños con infección, la farmacocinética a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub> 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.

## Geriatría

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 2000 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 1000 mg/kg.

La DL<sub>50</sub> intravenosa de meropenem en roedores es superior a 2000 mg/kg.

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

En un estudio preliminar en monos existió una mayor incidencia de abortos a 500 mg/kg.

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**

Meropenem 500 mg: carbonato sódico anhidro

Meropenem 1 g: 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:

Las soluciones reconstituidas para inyección o perfusión intravenosa deben utilizarse inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o perfusión intravenosa, no debe exceder de una hora.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

No congelar la solución reconstituida.

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

Meropenem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión

674 mg de polvo en un vial de 20 ml de vidrio Tipo I con tapón (goma de halobutilo de color gris con una tapa de aluminio)

Meropenem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión

1348 mg de polvo en un vial de 30 ml de vidrio Tipo I con tapón (goma de halobutilo de color gris con una tapa de aluminio)

Este medicamento se suministra en tamaños de 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 emplear meropenem en inyección intravenosa en bolus se debe reconstituir con agua estéril para inyección.

#### Percusión

Los viales para perfusión intravenosa de meropenem se pueden reconstituir directamente con soluciones para perfusión de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%.

Cada vial es sólo para un único uso.

Para la reconstitución y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}  
<teléfono>  
<fax>  
<e-mail>

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

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

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

<[Para completar a nivel nacional]>

**ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Meropenem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión

Meropenem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

meropenem

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Carbonato sódico anhidro. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable o para perfusión.

1 vial

10 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

Sólo para un único uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Tras la reconstitución: las soluciones reconstituidas para inyección o perfusión intravenosa deben utilizarse inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o perfusión intravenosa, no debe exceder de una hora.

No congelar la solución reconstituida.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<[Para completar a nivel nacional]>

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Acceptada la justificación para no incluir Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA (VIAL)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Meropenem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión

Meropenem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

meropenem

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Meropenem trihidrato equivalente a 500 mg de meropenem anhidro.

Meropenem trihidrato equivalente a 1 g de meropenem anhidro.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Carbonato sódico anhidro. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable o para perfusión.

1 vial

10 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenoso.

Sólo para un único uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C  
Tras la reconstitución: Utilizar en el plazo máximo de una hora. No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]>

{Nombre}

<>

<>

<>

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

## **PROSPECTO**

## PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Meronem I.V. 500 mg polvo para solución inyectable o para perfusión  
Meronem I.V. 1 g polvo para solución inyectable o para perfusión

meropenem

### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermera.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermera.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Meronem y para qué se utiliza
2. Antes de usar Meronem
3. Cómo usar Meronem
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Meronem
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES MERONEM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Meronem pertenece a un grupo de medicamentos denominados antibióticos carbapenemes. Actúa destruyendo bacterias, que pueden causar infecciones graves.

- Infección que afecta a los pulmones (neumonía)
- Infecciones bronquiales y pulmonares en pacientes con fibrosis quística
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Infecciones complicadas en el abdomen
- Infecciones que usted puede adquirir durante y después del parto
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
- Infección bacteriana aguda del cerebro (meningitis)

Meronem puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos que presentan fiebre que se sospecha puede ser debida a una infección bacteriana.

## 2. ANTES DE USAR MERONEM

### No use Meronem

- Si es alérgico (hipersensible) a meropenem o a cualquiera de los demás componentes de Meronem (incluidos en la sección 6 “Información adicional”)
- Si es alérgico (hipersensible) a otros antibióticos como penicilinas, cefalosporinas o carbapenemes, ya que también puede ser alérgico a meropenem.

### Tenga especial cuidado con Meronem

Cosulte con su médico antes de usar Meronem:

- Si tiene problemas de salud, como problemas de hígado o de riñón.

- Si ha tenido diarrea grave después de tomar otros antibióticos.

Puede desarrollar una respuesta positiva a una prueba (test de Coombs) que indica la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos. Su médico lo hablará con usted.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, o si tiene dudas, consulte con su médico o enfermera antes de utilizar Meronem.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y plantas medicinales.

Esto es porque Meronem puede afectar al modo de actuar de algunos medicamentos, y algunos de estos pueden tener efecto sobre Meronem.

En particular, informe a su médico o enfermera si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Probenecid (empleado para tratar la gota).
- Valproato de sodio (empleado para tratar la epilepsia). No debe emplearse Meronem, ya que puede disminuir el efecto del valproato de sodio.

### **Embarazo y lactancia**

Es muy importante que informe a su médico si está embarazada o planea estarlo, antes de recibir tratamiento con meropenem. Es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo. Su médico decidirá si debe emplear meropenem.

Es muy importante que informe a su médico si está en periodo de lactancia o planea estarlo, antes de recibir tratamiento con meropenem. Una pequeña cantidad de este medicamento puede pasar a la leche materna y puede afectar al bebé. Por lo tanto, su médico decidirá si debe emplear meropenem durante la lactancia.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Meronem**

Meronem contiene sodio.

Meronem 500 mg: Este medicamento contiene aproximadamente 2,0 mEq de sodio por cada dosis de 500 mg, lo que debe tenerse en cuenta por pacientes bajo una dieta controlada de sodio.

Meronem 1,0 g: Este medicamento contiene aproximadamente 4,0 mEq de sodio por cada dosis de 1,0 g, lo que debe tenerse en cuenta por pacientes bajo una dieta controlada de sodio.

Si usted tiene una situación que requiera controlar su ingesta de sodio, informe a su médico o enfermera.

## **3. CÓMO USAR MERONEM**

### **Adultos**

- La dosis depende del tipo de infección que usted presente, de la zona del cuerpo en la que se encuentre y de su gravedad. Su médico decidirá qué dosis necesita.
- La dosis normal en adultos es entre 500 mg (miligramos) y 2 g (gramos). Normalmente se le administrará una dosis cada 8 horas. Sin embargo, si sus riñones no funcionan bien, puede que reciba

menos frecuentemente la dosis.

### **Niños y adolescentes**

La dosis para niños mayores de 3 meses y hasta 12 años se decide utilizando la edad y el peso del niño. La dosis normal está entre 10 mg y 40 mg de Meronem por cada kilogramo (kg) de peso del niño.

Normalmente se administra una dosis cada 8 horas. A los niños que pesen por encima de 50 kg se les administrará una dosis de adulto.

- Meronem le será administrado como una inyección o perfusión en una vena de gran calibre.
- Normalmente Meronem le será administrado por su médico o enfermera.
- Sin embargo, algunos pacientes, padres o cuidadores son entrenados para administrar Meronem en su domicilio. Las instrucciones para ello se encuentran en este prospecto (en la sección denominada “Instrucciones para administrar Meronem a usted mismo o a otra persona en su domicilio”). Siga exactamente las instrucciones de administración de Meronem indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.
- Su inyección no debe mezclarse con o añadirse a soluciones que contengan otros medicamentos.
- La inyección puede durar aproximadamente 5 minutos o entre 15 y 30 minutos. Su médico le dirá cómo se administra Meronem.
- Las inyecciones deberán normalmente ser administradas a la misma hora cada día.

### **Si usa más Meronem del que debiera**

Si accidentalmente utiliza más dosis de la prescrita, contacte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente.

### **Si olvidó usar Meronem**

Si olvida una inyección, debe recibirla lo antes posible. Sin embargo, si es casi el momento de administrarle la siguiente inyección, no reciba la olvidada.

No use una dosis doble (dos inyecciones a la vez) para compensar una dosis olvidada.

### **Si interrumpe el tratamiento con Meronem**

No interrumpa Meronem hasta que su médico se lo comunique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o enfermera.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Meronem puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos recogidos más adelante, se define de la siguiente manera:

muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)

frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

raros (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

muy raros (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles, pero esto es raro o muy raro)

### **Reacciones alérgicas graves**

Si presenta una reacción alérgica grave, **interrumpa el tratamiento con Meronem y acuda a un médico inmediatamente**. Puede necesitar tratamiento médico urgente. Los síntomas pueden incluir un comienzo repentino de:

- Erupción grave, picor o urticaria en la piel.

- Hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo.
- Falta de aire, silbidos o dificultad para respirar.

### **Daño en los glóbulos rojos (no conocida)**

Los síntomas incluyen:

- Falta de aire cuando no lo espera.
- Orina roja o marrón.

Si nota algo de lo anterior, **acuda a un médico inmediatamente.**

### **Otros efectos adversos posibles:**

#### **Frecuentes**

- Dolor abdominal (de estómago).
- Náuseas.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Erupción cutánea, picor en la piel.
- Dolor e inflamación.
- Aumento de la cantidad de plaquetas en la sangre (se comprueba en un análisis de sangre).
- Cambios en los análisis de sangre, incluyendo pruebas que muestran cómo funciona su hígado.

#### **Poco frecuentes**

- Cambios en su sangre. Estos incluyen una disminución en el número de plaquetas (que puede hacer que tenga hematomas más fácilmente), aumento de algunos glóbulos blancos, disminución de otros glóbulos blancos y aumento de la cantidad de una sustancia llamada “bilirrubina”. Puede que su médico realice análisis de sangre periódicamente.
- Cambios en los análisis de sangre, incluyendo pruebas que muestran cómo funcionan sus riñones.
- Sensación de cosquilleo (hormigueo).
- Infecciones de la boca o de la vagina causadas por un hongo (afta).

#### **Raros**

- Ataques (convulsiones).

### **Otros posibles efectos adversos de frecuencia no conocida**

- Inflamación del intestino con diarrea.
- Dolor en las venas donde se inyecta Meronem.
- Otros cambios en su sangre. Los síntomas incluyen infecciones frecuentes, fiebre y dolor de garganta. Puede que su médico realice análisis de sangre periódicamente.
- Inicio repentino de una erupción cutánea grave o formación de ampollas o descamación de la piel. Esto puede asociarse a fiebre alta y dolores de las articulaciones.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermera.

## **5. CONSERVACIÓN DE MERONEM**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Meronem después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Tras la reconstitución: Las soluciones reconstituidas para inyección o perfusión intravenosa deben utilizarse inmediatamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o perfusión intravenosa, no debe exceder de una hora.

No congelar la solución reconstituida.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Meronem**

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

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

El otro componente es carbonato sódico anhidro.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Meronem es un polvo blanco a amarillo claro, para solución para inyección o perfusión en vial. Tamaños de envase de 1 ó 10 viales.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### **Titular de la autorización de comercialización**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble  
28033 Madrid

#### **Responsable de la fabricación**

AstraZeneca SpA, Caponago, Milán (Italia)

**Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:**

Alemania: Meronem  
Austria: Optinem  
Bélgica: Meronem IV  
Bulgaria: Meronem  
Chipre: MERONEM  
Dinamarca: MERONEM  
Eslovenia: Meronem  
España: Meronem I.V.  
Estonia: Meronem  
Finlandia: Meronem  
Francia: MERONEM  
Grecia: Meronem  
Holanda: Meronem i.v.

Hungría: Meronem  
Irlanda: Meronem IV  
Islandia: Meronem  
Italia: MERREM  
Letonia: Meronem  
Lituania: Meronem IV  
Luxemburgo: Meronem IV  
Malta: Meronem IV  
Noruega: Meronem  
Polonia: Meronem  
Portugal: Meronem  
Reino Unido: Meronem IV  
República Checa: MERONEM  
República Eslovaca: Meronem 500mg i.v.  
Rumania: Meronem i.v.  
Suecia: Meronem

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

#### Consejo/educación sanitaria

Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones causadas por bacterias. No tienen efecto frente a infecciones provocadas por virus.

Algunas veces una infección causada por una bacteria no responde al tratamiento con un antibiótico. Una de las razones más comunes para que esto ocurra, es que las bacterias que causan la infección son resistentes al antibiótico que se está tomando. Esto significa que pueden sobrevivir e incluso multiplicarse, a pesar del antibiótico.

Las bacterias pueden llegar a ser resistentes a los antibióticos por muchas razones. Empleando los antibióticos con precaución puede ayudar a reducir la oportunidad de que las bacterias lleguen a ser resistentes a ellos.

Cuando su médico le prescribe un tratamiento con un antibiótico, es para tratar sólo su enfermedad actual. Prestar atención a los siguientes consejos ayudará a prevenir la aparición de bacterias resistentes que podrían detener la actividad del antibiótico.

1. Es muy importante que reciba la dosis correcta del antibiótico, las veces adecuadas y durante el número correcto de días. Lea las instrucciones del prospecto y, si no entiende algo, consulte con su médico o farmacéutico para que se lo explique.
2. No debe emplear un antibiótico a menos que se lo hayan prescrito específicamente para usted, y debe emplearlo sólo para tratar la infección para la cual se ha prescrito.
3. No debe emplear antibióticos que hayan sido prescritos para otras personas, incluso si han tenido una infección similar a la suya.
4. No debe dar a otras personas antibióticos que le fueron prescritos a usted.
5. Si le queda antibiótico después de recibir el tratamiento tal como le ha indicado su médico, debe llevarlo a la farmacia para que sea eliminado adecuadamente.

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:**

**Instrucciones para administrar Meronem a usted mismo o a otra persona en su domicilio**

Algunos pacientes, padres y cuidadores están entrenados para administrar Meronem en su domicilio.

**Atención –Sólo debe administrar este medicamento a usted mismo o a otra persona en su domicilio después de que un médico o enfermera lo haya entrenado.**

- El medicamento debe ser mezclado con otro líquido (el diluyente). Su médico le dirá qué cantidad de diluyente se utiliza.
- Utilice el medicamento justo después de prepararlo. No lo congele.

**Cómo preparar este medicamento**

1. Lávese las manos y séquelas muy bien. Prepare un área de trabajo limpia.
2. Retire el frasco (vial) de Meronem del envase. Compruebe el vial y la fecha de caducidad. Compruebe que el vial está intacto y no se ha dañado.
3. Retire la tapa de color y limpie el tapón de goma gris con un algodón impregnado en alcohol. Deje que el tapón de goma se seque.
4. Inserte una nueva aguja estéril a una nueva jeringa estéril, sin tocar los extremos.
5. Extraiga la cantidad recomendada de “Agua para inyección” estéril con la jeringa. La cantidad de líquido que necesita se muestra en la tabla a continuación:

Dosis de Meronem	Cantidad de “Agua para inyección” necesaria para la dilución
500 mg (miligramos)	10 ml (mililitros)
1 g (gramo)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

**Tenga en cuenta que:** Si la cantidad de Meronem que le han prescrito es mayor que 1 g, necesitará utilizar más de un vial de Meronem. Puede entonces extraer el líquido de los viales en una jeringa.

6. Atraviese el centro del tapón de goma gris con la aguja de la jeringa e inyecte la cantidad recomendada de Agua para Inyección en el/los vial/es de Meronem.
7. Retire la aguja del vial y agítelo bien durante unos 5 segundos, o hasta que todo el polvo se haya disuelto. Limpie una vez más el tapón de goma gris con un nuevo algodón impregnado en alcohol y deje que se seque.
8. Con el émbolo de la jeringa empujado totalmente dentro de la misma, vuelva a atravesar el tapón de goma gris con la aguja. Debe entonces sujetar la jeringa y el vial y girar el vial de arriba a abajo.
9. Manteniendo el extremo de la aguja en el líquido, tire del émbolo y extraiga todo el líquido del vial en la jeringa.
10. Retire la aguja y la jeringa del vial y deseche el vial vacío en un contenedor adecuado.

11. Sujete la jeringa vertical, con la aguja hacia arriba. De toques suaves a la jeringa para que cualquier burbuja que haya en el líquido ascienda a la zona superior de la jeringa .
12. Elimine el aire de la jeringa empujando suavemente el émbolo hasta que este aire haya salido.
13. Si está utilizando Meronem en su domicilio, elimine de manera apropiada las agujas y las vías de perfusión que haya utilizado. Si su médico decide interrumpir su tratamiento, elimine de manera apropiada el Meronem que no haya utilizado.

#### 14. **Administración de la inyección**

Usted puede administrar este medicamento a través de un catéter intravenoso periférico, o a través de un puerto o una vía central.

##### **Administración de Meronem a través de catéter intravenoso periférico**

1. Retire la aguja de la jeringa y deséchela cuidadosamente en sus contenedores autorizados para objetos punzantes.
2. Limpie el final del catéter intravenoso periférico con un algodón impregnado en alcohol y deje que se seque. Abra el tapón de la cánula y conecte la jeringa.
3. Presione lentamente el émbolo de la jeringa para administrar el antibiótico de forma constante durante unos 5 minutos.
4. Una vez que haya terminado de administrar el antibiótico y la jeringa esté vacía, retírela y lave la vía tal como le haya recomendado su médico o enfermera.
5. Cierre el tapón de la cánula y deseche cuidadosamente la jeringa en sus contenedores autorizados para objetos punzantes.

##### **Administración de Meronem a través de puerto o vía central**

1. Retire el tapón del puerto o la vía, limpie el final de la vía con un algodón impregnado en alcohol y deje que se seque.
2. Conecte la jeringa y presione lentamente el émbolo en ella para administrar el antibiótico de forma constante durante unos 5 minutos.
3. Una vez que haya terminado de administrar el antibiótico, retire la jeringa y lave la vía tal como le haya recomendado su médico o enfermera.
4. Coloque un nuevo tapón limpio en la vía central y deseche cuidadosamente la jeringa en sus contenedores autorizados para objetos punzantes.

**ANEXO IV**

**CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que el titular de la autorización de comercialización cumpla las siguientes condiciones:

El titular de la autorización de comercialización se compromete a realizar algunas medidas relativas a la calidad con respecto a la sustancia farmacológica y al producto medicinal y a enviar en el plazo acordado la información especificada en la carta de compromiso. Cuando la información dé lugar a una variación, se presentará al EMR una solicitud de variación.