



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

MEROPENEM

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos betalactámicos. Carbapenémicos.
Código ATC: J01DH02.

3.1. Farmacodinamia

El meropenem es un antibiótico derivado sintético del carbapenem con actividad bactericida. Al igual que otros betalactámicos actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse e inactivar a las enzimas (proteínas fijadoras de penicilina) implicadas en el proceso. Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que provoca la muerte del microorganismo mediada por autolisinas endógenas.

A diferencia de otros betalactámicos, como penicilinas y cefalosporinas, el meropenem presenta algunas características estructurales propias que le confieren una elevada resistencia a la acción hidrolítica de las betalactamasas bacterianas y, como resultado, un más amplio espectro de actividad.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Enterococcus faecalis* (sensible a vancomicina), *staphylococcus aureus* (sensibles a oxacilina), *streptococcus pyogenes*, *streptococcus pneumoniae* (sensibles a penicilina), *streptococcus agalactiae* y estreptococos grupo *viridans*.

Gram (-): *Pseudomonas aeruginosa*, *escherichia coli*, *proteus mirabilis*, *bacteroides fragilis*, *bacteroides thetaiotaomicron*, *haemophilus influenzae*, *klebsiella pneumoniae*, *neisseria meningitidis* y *peptostreptococcus* spp.

3.2. Farmacocinética

Absorción

En individuos sanos la semivida media plasmática es aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 L/kg (11 - 27 L) y el

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

aclaramiento medio es 287 mL/min a 250 mg, cayendo a 205 mL/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg en perfusión durante 30 minutos, dan unos valores de C_{max} media de aproximadamente 23, 49 y 115 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39,3, 62,3 y 153 $\mu\text{g.h/mL}$. Los valores de C_{max} después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 $\mu\text{g/mL}$ 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_{max} y semivida comparable a individuos normales, pero un mayor volumen de distribución de 27 L.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Insuficiencia renal

Una insuficiencia renal da lugar a un AUC en plasma mayor y una semivida más prolongada para meropenem. Existieron aumentos del AUC de 2,4 veces en pacientes con una insuficiencia moderada (CrCL 33 - 74 mL/min), de 5 veces en una insuficiencia grave (CrCL 4 - 23 mL/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL < 2 mL/min), en comparación con individuos sanos (CrCL > 80 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC del metabolito con el anillo abierto microbiológicamente inactivo aumentó también considerablemente. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

La farmacocinética de meropenem en neonatos que necesitan tratamiento antiinfeccioso 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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de mutagenicidad realizados hasta la fecha con meropenem han resultado negativos. No se han realizado ensayos para determinar su potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad reproductiva no se evidenció teratogénesis, fetotoxicidad ni efectos adversos sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles al meropenem.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y niños con peso > 50 kg

0,5 - 1 g cada 8 horas.

En meningitis y fibrosis quística: 2 g cada 8 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños mayores de 3 meses con peso < 50 kg

10 - 20 mg/kg (máximo: 1 g) cada 8 horas.

En meningitis y fibrosis quística: 40 mg/kg (máximo: 2 g) cada 8 horas.

La duración del tratamiento dependerá del tipo y severidad de la infección y debe mantenerse por el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa o evidencia de erradicación microbiológica.

5.2. Dosis máxima

Adultos y niños: 6 g/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Ajustar la dosis con base al aclaramiento de creatinina del paciente cuando ésta sea menor de 51 mL/min, como a continuación se indica:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Posología (Dosis basada en un rango de "unidad" de dosis de 500 mg, 1 g o 2 g)
25 - 50 mL/min	1 unidad de dosis cada 12 horas
10 - 25 mL/min	mitad de 1 unidad de dosis cada 12 horas
< 10 mL/min	mitad de 1 unidad de dosis cada 24 horas

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (mL/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (en kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = 0,85 \times \text{valor calculado para hombres}$$

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis, excepto en casos de insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina < 50 mL/min.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Aunque no se ha establecido la seguridad y eficacia del meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha definido un régimen óptimo de dosificación, los datos de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

farmacocinética sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas podría resultar una posología apropiada.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración intravenosa directa (bolo): Reconstituir el liofilizado de 500 mg o 1 g de meropenem con agua estéril para inyección cantidad suficiente para una concentración final de 50 mg/mL y administrar en período no inferior a 3 - 5 minutos.

Administración intravenosa (perfusión IV lenta): Reconstituir el liofilizado de 500 mg o 1 g de meropenem con solución de cloruro de sodio al 0,9% u otro vehículo compatible cantidad suficiente para una concentración final de 1 a 20 mg/mL y administrar mediante perfusión IV en 15 - 30 minutos.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

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.

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis, anemia hemolítica, prolongación del tiempo de sangrado y del tiempo de protrombina.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, anafilaxia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Ansiedad, nerviosismo, confusión, somnolencia, depresión, insomnio.

Raras: Delirio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Parestesia.

Raras: Convulsiones.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Taquicardia, bradicardia.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardíaca, síncope.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipertensión, hipotensión.

Frecuencia no conocida: Edema periférico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, epistaxis.

Frecuencia no conocida: Embolismo pulmonar, faringitis, asma, tos, edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.

Poco frecuentes: Dispepsia, estreñimiento, hemorragia gastrointestinal, melena.

Frecuencia no conocida: Colitis pseudomembranosa, anorexia, flatulencia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de transaminasas, de fosfatasa alcalina y de deshidrogenasa láctica.

Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito.

Poco frecuentes: Urticaria.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumento de creatinina en sangre, aumento del nitrógeno uréico sanguíneo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuencia no conocida: Disuria, insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacción en el lugar de administración (dolor, inflamación, flebitis).

Frecuencia no conocida: Fiebre, diaforesis, escalofríos, dolor de espalda.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El probenecid inhibe competitivamente la secreción tubular renal del meropenem, dando lugar a un aumento de sus concentraciones plasmáticas y al enlentecimiento de su excreción renal.

El meropenem podría reducir los niveles séricos de ácido valpróico y comprometer su eficacia terapéutica, incrementando con ello el riesgo de convulsiones.

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 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 coadministración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Al igual que otros betalactámicos, el meropenem puede generar falsos positivos en el test de Coombs y en las determinaciones de glucosa en orina con el método basado en la reducción de las sales de cobre (solución de Benedict o de Fehling y tabletas Clinitest®). La interferencia no ocurre con los métodos analíticos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa (Clinistix®).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de betalactámicos en general se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de anafilaxia. Debido a ello, y ante la posibilidad de una reacción cruzada, antes de iniciar un tratamiento con meropenem se debe investigar cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la penicilina y sus derivados o a otros antibióticos betalactámicos; y en caso positivo, evitar su empleo.

El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que se han reportado casos graves y potencialmente fatales de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de betalactámicos, se debe considerar dicha posibilidad ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento con meropenem o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Si se confirma la presencia de *Clostridium difficile*, se debe suspender el tratamiento (si se está recibiendo) y establecer las medidas clínicas apropiadas.

En tratamientos con meropenem se han reportado convulsiones, en especial en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (lesión cerebral o historia de convulsiones), meningitis bacteriana o compromiso renal.

Durante tratamientos prolongados, y en especial con dosis elevadas se debe vigilar periódicamente el funcionamiento renal, hepático y hematológico de los pacientes.

En algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos se han reportado casos de hemorragia asociados con alteraciones de las pruebas de coagulación sanguínea (tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina). Por ello, si durante la terapia con meropenem se presenta alguna manifestación hemorrágica, se debe interrumpir de inmediato la administración e instaurar las medidas correctivas pertinentes. Así mismo, en pacientes que reciban simultáneamente tratamiento anticoagulante, se deben vigilar con frecuencia los parámetros de coagulación.

Usar con precaución en pacientes con disfunción renal y/o hepática, historia de hipersensibilidad a medicamentos, epilepsia o factores que predisponen a convulsiones y en ancianos.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en pacientes tratados con meropenem. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y se debe pautar un tratamiento alternativo.

Seroconversión del test de antiglobulina directa (prueba de Coombs)

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

Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico/valproato de sodio/valpromida.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con el meropenem, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el meropenem se excreta en la leche materna, su uso durante la lactancia dependerá de la consideración del balance beneficio/riesgo.

No se administre durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

8.4 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, a los derivados del carbapenem o a otros antibióticos betalactámicos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación de meropenem. Existe evidencia clínica de administración IV de 2g cada 8 horas, sin consecuencias adversas. Si llegase a ocurrir una sobredosificación cabe esperar manifestaciones adversas gastrointestinales como diarrea, náuseas o vómitos y, con dosis muy elevadas, debe considerarse la posibilidad de convulsiones.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte. El meropenem puede ser removido por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022