

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

Meropenem Pfizer 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Meropenem Pfizer 1 g pó para solução injetável ou para perfusão

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém meropenem tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropenem anidro.

Após reconstituição com 10 mL de água esterilizada para preparações injetáveis, cada mililitro contém 50 mg de meropenem.

Cada frasco para injetáveis contém meropenem tri-hidratado equivalente a 1 g de meropenem anidro.

Após reconstituição com 20 mL de água esterilizada para preparações injetáveis, cada mililitro contém 50 mg de meropenem.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 500 mg contém 104 mg de carbonato de sódio anidro, o que equivale a aproximadamente 2,0 mEq de sódio (aproximadamente 45 mg).

Cada frasco para injetáveis de 1 g contém 208 mg de carbonato de sódio anidro, o que equivale a aproximadamente 4,0 mEq de sódio (aproximadamente 90 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão.

Pó branco a amarelo pálido.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O meropenem está indicado para o tratamento das seguintes infeções, em adultos e crianças com idade superior a 3 meses (ver secções 4.5 e 5.1):

- Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada ao ventilador
- Infeções broncopulmonares na fibrose quística
- Infeções complicadas das vias urinárias
- Infeções complicadas intra-abdominais

- Infecções intra e pós-parto
- Infecções complicadas da pele e dos tecidos moles
- Meningite bacteriana aguda

Tratamento de doentes com bacteremia que ocorre em associação com, ou se suspeita estar associada com, qualquer uma das infecções acima referidas.

O meropenem pode ser utilizado no tratamento de doentes neutropénicos com febre, com suspeita de se encontrar associada a infeção bacteriana.

As recomendações oficiais devem ser consideradas relativamente ao uso apropriado de medicamentos antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

As tabelas abaixo fornecem recomendações gerais para a posologia.

A dose de meropenem administrada e a duração do tratamento devem ter em consideração o tipo de infeção a ser tratada, incluindo a sua gravidade e a resposta clínica.

Uma dose até 2 g três vezes por dia em adultos e adolescentes, e uma dose até 40 mg/kg três vezes por dia em crianças, podem ser particularmente apropriadas quando se trata alguns tipos de infeções, tais como infeções devidas a espécies bacterianas menos sensíveis (p.ex. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) ou infeções muito graves.

São necessárias considerações adicionais quando se tratam doentes com insuficiência renal (ver mais em baixo).

Adultos e Adolescentes

Infeção	Dose a ser administrada a cada 8 horas
Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada ao ventilador	500 mg ou 1 g
Infeções broncopulmonares na fibrose quística	2 g
Infeções complicadas das vias urinárias	500 mg ou 1 g
Infeções complicadas intra-abdominais	500 mg ou 1 g
Infeções intra e pós-parto	500 mg ou 1 g
Infeções complicadas da pele e tecidos moles	500 mg ou 1 g
Meningite bacteriana aguda	2 g

Meropenem é normalmente administrado por perfusão intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secções 6.2, 6.3 e 6.6).

Alternativamente, doses até 1 g podem ser administradas por injeção de bólus intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Estão disponíveis dados de segurança limitados que suportam a administração da dose de 2 g em adultos por injeção de bólus intravenoso.

Compromisso renal

A dose para adultos e adolescentes deve ser ajustada quando a depuração da creatinina é inferior a 51 mL/min, como mostrado em baixo. Existem dados limitados para suportar a aplicação destes ajustes de dose para a dose unitária de 2 g.

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose (baseada no intervalo de dose “unitário” de 500 mg ou 1 g ou 2 g, ver tabela acima)	Frequência
26-50	uma dose unitária	a cada 12 horas
10-25	meia dose unitária	a cada 12 horas
< 10	meia dose unitária	a cada 24 horas

Meropenem é eliminado por hemodiálise e hemofiltração. A dose requerida deve ser administrada após finalização do ciclo de hemodiálise.

Não existem recomendações de dose estabelecidas para doentes a receberem diálise peritoneal.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.4).

Doses em doentes idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos com função renal normal ou com valores de depuração da creatinina superiores a 50 mL/min.

População pediátrica

Crianças com idade inferior a 3 meses

A segurança e a eficácia de meropenem em crianças com idade inferior a 3 meses ainda foram estabelecidas e a posologia ótima não foi identificada. Contudo, dados limitados de

farmacocinética sugerem que 20 mg/kg a cada 8 horas pode ser um regime apropriado (ver secção 5.2).

Crianças com idade entre 3 meses e 11 anos e com peso corporal até 50 kg

As posologias recomendadas são mostradas na tabela em baixo:

Infeção	Dose a ser administrada a cada 8 horas
Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada ao ventilador	10 ou 20 mg/kg
Infeções broncopulmonares na fibrose quística	40 mg/kg
Infeções complicadas das vias urinárias	10 ou 20 mg/kg
Infeções complicadas intra-abdominais	10 ou 20 mg/kg
Infeções complicadas da pele e tecidos moles	10 ou 20 mg/kg
Meningite bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamento de doentes neutropénicos febris	20 mg/kg

Crianças com peso corporal superior a 50 kg

Deverá ser administrada a dose de adulto.

Não existe experiência em crianças com compromisso renal.

Meropenem é normalmente administrado por perfusão intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secções 6.2, 6.3 e 6.6). Alternativamente, doses de meropenem até 20 mg/kg podem ser administradas por bólus intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Estão disponíveis dados de segurança limitados que suportam a administração da dose de 40 mg/kg em crianças por injeção de bólus intravenoso.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer outro medicamento antibacteriano carbapenemo.

Hipersensibilidade grave (por exemplo reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer um dos tipos de medicamentos antibacterianos beta-lactâmicos (por exemplo, penicilinas ou cefalosporinas).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A seleção de meropenem para tratar um doente individual deverá ter em consideração a utilização apropriada de um medicamento antibacteriano carbapenemo baseada em fatores como a gravidade da infecção, a prevalência de resistência a outros medicamentos antibacterianos e o risco de seleção de bactérias resistentes a carbapenemos.

Resistência às *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.

A resistência aos penemos por *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. varia transversalmente na União Europeia. Recomenda-se aos prescritores para terem em consideração a prevalência local de resistência aos penemos nestas bactérias.

Reações de hipersensibilidade

Como com todos os antibióticos beta-lactâmicos, foram reportadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (ver secções 4.3 e 4.8).

Doentes com história de hipersensibilidade a carbapenemos, penicilina ou outros antibióticos beta lactâmicos podem também ser hipersensíveis ao meropenem. Antes do início da terapêutica com meropenem, deverão ser cuidadosamente questionadas reações de hipersensibilidade prévias a antibióticos beta-lactâmicos.

Se ocorrer reação alérgica grave, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas medidas adequadas.

Colite associada a antibióticos

Foram notificadas colite e colite pseudomembranosa associadas a antibioterapia com quase todos os medicamentos antibacterianos, incluindo meropenem, e a gravidade pode variar de ligeira a potencialmente fatal. Assim, é importante considerar este diagnóstico em doentes com diarreia durante, ou subsequentemente à administração de meropenem (ver secção 4.8). Deverá ser considerada a descontinuação da terapêutica com meropenem, e a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*.

Não devem ser administrados medicamentos que inibam a peristalse.

Convulsões

Foram pouco frequentemente notificadas convulsões durante o tratamento com carbapenemos, incluindo meropenem (ver secção 4.8).

Monitorização da função hepática

A função hepática deverá ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com meropenem, devido ao risco de toxicidade hepática (disfunção hepática com colestase e citólise) (ver secção 4.8).

Utilização em doentes com doença hepática: doentes com doenças hepáticas pré-existentes devem ser submetidos a monitorização da função hepática durante o tratamento com meropenem. Não é necessário ajuste de dose (ver secção 4.2).

Seroconversão do teste de antiglobulina direto (teste Coombs)

Pode desenvolver-se um teste Coombs positivo direto ou indireto durante o tratamento com meropenem.

Utilização concomitante com ácido valpróico/valproato de sódio/valpromida

A utilização concomitante de meropenem e ácido valpróico/valproato de sódio/valpromida não é recomendada (ver secção 4.5).

População pediátrica

Meropenem é indicado em crianças com idade superior a 3 meses. Não há evidência de um risco aumentado de nenhuma reação adversa em crianças, com base nos dados limitados disponíveis. Todas as notificações recebidas foram consistentes com os acontecimentos adversos observados em adultos.

Meropenem contém sódio.

Meropenem Pfizer 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão contém aproximadamente 2,0 mEq de sódio por frasco para injetáveis, o que deverá ser tido em consideração em doentes com dieta restritiva em sódio.

Meropenem Pfizer 1 g pó para solução injetável ou para perfusão contém aproximadamente 4,0 mEq de sódio por frasco para injetáveis, o que deverá ser tido em consideração em doentes com dieta restritiva em sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram conduzidos estudos específicos de interação de medicamentos a não ser com a probenecida. A probenecida compete com o meropenem na secreção tubular ativa, e consequentemente inibe a excreção renal de meropenem, com o efeito de aumento do tempo de semivida de eliminação e da concentração plasmática de meropenem. É necessário precaução se a probenecida for coadministrado com o meropenem.

O potencial efeito de meropenem na ligação às proteínas ou metabolismo de outros medicamentos não foi estudado. Contudo, a ligação às proteínas é tão baixa que não se esperam interações com outros compostos com base neste mecanismo.

Foram notificadas diminuições dos níveis sanguíneos de ácido valpróico quando coadministrado com medicamentos carbapenemos, resultando numa diminuição de 60-100% dos níveis de ácido valpróico em cerca de dois dias. Devido ao rápido início e à extensão da diminuição, a coadministração de ácido valpróico/valproato de sódio

/valpromida com medicamentos carbapenemos não é considerada como passível de ser gerida, e como tal deverá ser evitada (ver secção 4.4).

Anticoagulantes orais

A administração simultânea de antibióticos com varfarina pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes. Tem havido muitas notificações de aumentos dos efeitos anticoagulantes de medicamentos anticoagulantes administrados oralmente, incluindo varfarina, em doentes que se encontram a receber medicamentos antibacterianos concomitantemente. O risco pode variar com a infeção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que a contribuição do antibiótico para o aumento do INR (international normalised ratio) é difícil avaliar. É recomendado que o INR seja monitorizado frequentemente durante e logo após a coadministração de antibióticos com um medicamento anticoagulante oral.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados, ou existem dados limitados, sobre a utilização de meropenem em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar-se a utilização de meropenem durante a gravidez.

Amamentação

Foi notificada a excreção de pequenas quantidades de meropenem no leite humano. Meropenem não deve ser utilizado em mulheres a amamentar a não ser que o benefício potencial para a mãe justifique o risco potencial para o bebé.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, quando conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que dor de cabeça, parestesia e convulsões tem sido notificadas para o meropenem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Numa revisão de 4872 doentes com 5026 exposições de tratamento a meropenem, as reações adversas relacionadas com meropenem mais frequentemente notificadas foram diarreia (2,3%), erupção cutânea (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamação no local da injeção (1,1%). Os acontecimentos adversos laboratoriais mais frequentemente notificados com meropenem foram trombocitose (1,6%) e aumento das enzimas hepáticas (1,5-4,3%).

Não foram observadas reações adversas listadas na tabela com a frequência de “desconhecido” nos 2376 doentes que foram incluídos nos estudos clínicos pré-autorização com meropenem por via intravenosa e intramuscular, mas foram notificadas durante o período pós comercialização.

Tabela de reações adversas

Na tabela abaixo todas as reações adversas estão listadas por classes de sistema de órgãos e de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), ou muito raros ($< 1/10000$) e desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados por decrescente gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeito indesejável
Infeções e Infestações	Pouco frequente	Candidíase oral e vaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Trombocitemia
	Pouco frequente	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Pouco Frequente	Angioedema, anafilaxia (ver secção 4.3 e 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias
	Desconhecido	Parestesias
	Raro	Convulsões (ver secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	Frequente	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
	Pouco Frequente	Colite associada a antibióticos (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares	Frequente	Transaminases aumentadas, fosfatase alcalina no sangue aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada
	Pouco frequente	Bilirrubina no sangue aumentada
Alterações dos tecidos	Frequente	Erupção cutânea, prurido

cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente	Urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	Não conhecido	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome DRESS)
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue, ureia no sangue aumentada
Alterações gerais e no local de administração	Frequente	Inflamação, dor
	Pouco frequente	Tromboflebite, dor no local de injeção

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sobredosagem relativa pode ser possível em doentes com compromisso renal, se a dose não for ajustada comodescrito na secção 4.2. Experiências limitadas de pós-comercialização indicam que se as reações adversas ocorrerem após sobredosagem, estas são consistentes com o perfil de reações adversas descrito na secção 4.8, geralmente de gravidade ligeira, e com resolução após descontinuação ou redução da dose. Devem ser considerados tratamentos sintomáticos.

Em indivíduos com função renal normal, ocorrerá eliminação renal rápida.

A hemodiálise removerá meropenem e o seu metabolito.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.4. Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Carbapenemes
Código ATC: J 01 DH 02

Mecanismo de ação

O meropenem exerce a sua atividade bactericida através da inibição da síntese da parede celular bacteriana tanto em bactérias Gram-positivo como Gram-negativo, através da ligação a proteínas de ligação que se ligam às penicilinas (PBPs).

Relação Farmacocinética/Farmacodinamia PK/PD

À semelhança de outros medicamentos antibacterianos beta-lactâmicos, o tempo que as concentrações de meropenem excedem a CIM ($T > CIM$) demonstrou apresentar a melhor correlação com a eficácia.

Em modelos pré-clínicos, o meropenem demonstrou atividade quando as concentrações plasmáticas excederam a CIM do organismo infetante durante aproximadamente 40% do intervalo entre administrações. Este objetivo não foi estabelecido em estudos clínicos.

Mecanismo de resistência

A resistência bacteriana ao meropenem pode resultar de: (1) diminuição da permeabilidade da membrana exterior de bactérias Gram-negativo (devido à diminuição da produção de porinas) (2) afinidade reduzida das PBPs alvo (3) expressão aumentada dos componentes da bomba de efluxo, e (4) produção de beta-lactamases que conseguem hidrolisar carbapenemos.

Foram notificados na União Europeia nichos localizados de infeção devida a bactérias resistentes aos carbapenemos.

Não existe nenhum alvo baseado na resistência cruzada entre meropenem e medicamentos das classes das quinolonas, aminoglicosídeos, macrólidos e tetraciclínas. Contudo, as bactérias podem exibir resistência a mais do que uma classe de medicamentos antibacterianos, quando o mecanismo envolvido inclui permeabilidade e/ou bomba(s) de efluxo.

Valores de concentração críticos

Os valores de concentração críticos para os testes de concentração inibitória mínima (CIM) do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) são apresentados abaixo.

Valores clínicos de CIM da EUCAST para o meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organismo	Sensível (S) (mg/L)	Resistente (R) (mg/L)
-----------	------------------------	--------------------------

<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C e G	nota 6	nota 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> grupo <i>Viridans</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} e <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
§ Anaeróbios Gram-positivo exceto <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
∇ Anaeróbios Gram-negativo	≤ 2	> 8
¶ <i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
† Valores de concentração críticos não relacionados com espécies ⁵	≤ 2	> 8

s de concentração críticos de meropenem para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* na meningite são de 0,25 mg/L (Sensibilidade) e 1 mg/L (Resistência).

² Isolados com valores de CIM superiores aos limites de sensibilidade são muito raros, ou ainda não foram notificadas. A identificação e os testes de sensibilidade antimicrobiana relativamente a qualquer um deste tipo de isolados devem ser repetidos, e se o resultado for confirmado, o isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até que haja evidência relativamente à resposta clínica para os isolados confirmados com valores de CIM superiores ao atual valor de concentração crítico resistente, estes deverão ser notificados como resistentes.

³ A sensibilidade do estafilococos aos carbapenemos é inferida pela sensibilidade à cefoxitina.

⁴ Limites de sensibilidade dizem respeito à meningite apenas.

⁵ Os valores de concentração críticos não relacionados com espécies têm sido determinados utilizando dados de PK/PD, e são independentes da distribuição CIM de espécies específicas. São utilizados apenas para organismos que não têm limites de sensibilidade específicos. Os limites de sensibilidade para espécies não comuns são baseados nas seguintes dosagens: limites de sensibilidade EUCAST aplicam-se a meropenem 3 x 1.000 mg diários administrados por via intravenosa durante 30 minutos como dose mais baixa. Para infecções graves e na definição dos limites de sensibilidade I/R foram considerados 3 x 2 g diários.

⁶ A sensibilidade beta-lactâmica dos grupos streptococcus A, B, C e G é inferida da sensibilidade à penicilina..

-- = Testes de sensibilidade não recomendados, uma vez que a espécie não é um bom alvo para a terapêutica com o medicamento. Isolados podem ser notificados como R sem teste inicial.

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente, e com o tempo, para espécies selecionadas, e informação local relativa à resistência é desejável, particularmente quando se tratam infecções graves. Sempre que necessário, deverá ser procurado aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do medicamento em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

A tabela seguinte de patógenos listados deriva da experiência clínica e das recomendações terapêuticas.

Espécies geralmente sensíveis

Aeróbios Gram-positivo

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (sensível à meticilina)[‡]

Espécies de *Staphylococcus* (sensível à meticilina) incluindo *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupo B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aeróbios Gram-negativo

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaeróbios Gram-positivo

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Espécies de *Peptostreptococcus* (incluindo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaeróbios Gram-negativo

Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema

Aeróbios Gram-positivo

Enterococcus faecium^{§†}

Aeróbios Gram-negativo

Espécies de Acinetobacter

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos inerentemente resistentes

Aeróbios Gram-negativo

Stenotrophomonas maltophilia

Espécies de Legionella

Outros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Espécies que mostram sensibilidade intermédia natural

[‡] Todos os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes ao meropenem

[†] Taxa de resistência $\geq 50\%$ em um ou mais países da UE.

Mormo e melioidose: O uso de meropenem em humanos é baseado nos dados de sensibilidade in vitro à *Burkholderia mallei* e *Burkholderia pseudomallei* e nos dados em humanos limitados. O médico deve consultar os documentos de consenso nacionais e/ou internacionais no que respeita o tratamento da mormo e melioidose.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em indivíduos saudáveis, o tempo de médio de semivida plasmática é de aproximadamente 1 hora; o volume de distribuição médio é de aproximadamente 0,25 L/Kg (11-27 L) e a depuração média é de 287 mL/min a 250 mg, descendo para 205 mL/min a 2 g. Doses de 500, 1000 e 2000 mg em administração por perfusão durante 30 minutos origina valores de $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 23, 49 e 115 $\mu\text{g/mL}$, respetivamente, correspondendo a valores de AUC de 39,3, 62,3 e 153 $\mu\text{g.h/mL}$. Após perfusão durante 5 minutos os valores de $C_{m\acute{a}x}$ são de 52 e 112 $\mu\text{g/mL}$ após doses de 500 e 1000 mg, respetivamente. Quando são administradas doses múltiplas a cada 8 horas a doentes com função renal normal, não ocorre acumulação de meropenem.

Um estudo efetuado com 12 doentes submetidos a administração de meropenem 1000 mg a cada 8 horas após cirurgia para infeções intra-abdominais mostrou uma $C_{m\acute{a}x}$ e uma semivida de eliminação comparáveis a sujeitos normais mas com um volume de distribuição maior de 27 L.

Distribuição

A média de ligação às proteínas plasmáticas de meropenem foi de aproximadamente 2%, e foi independente da concentração. Após administração rápida (5 minutos ou menos), a farmacocinética foi bi-exponencial, mas tal é muito menos evidente após 30 minutos de perfusão. Meropenem demonstrou penetrar bem em vários fluidos corporais e tecidos: incluindo pulmões, secreções brônquicas, bÍlis, líquido cefalorraquidiano, tecidos ginecológicos, pele, fáscia, músculos e exsudados peritoneais.

Metabolismo

Meropenem é metabolizado por hidrólise do anel beta-lactâmico, gerando um metabolito microbiologicamente inativo. In vitro, o meropenem apresenta uma reduzida sensibilidade à hidrólise pela dehidropeptidase-I humana (DHP-I), em comparação com o imipenem, e não é necessário coadministrar um inibidor da DHP-I.

Eliminação

Meropenem é primariamente excretado pelos rins inalterado; aproximadamente 70 % (50 –75 %) da dose é excretada inalterada em 12 horas. 28 % adicionais são recuperados como metabolito microbiologicamente inativo. A eliminação fecal representa apenas aproximadamente 2 % da dose. A depuração renal medida e o efeito do probenecida mostram que meropenem sofre igualmente filtração e secreção tubular.

Insuficiência renal

O compromisso renal resultou numa AUC plasmática superior e uma semivida de eliminação maior para o meropenem. Registaram-se aumentos da AUC de 2,4 vezes em doentes com compromisso moderado (CrCl 33-74 mL/min), 5 vezes no compromisso grave (CrCl 4-23 mL/min) e 10 vezes em doentes hemodializados (CrCl <2 mL/min) quando comparada com sujeitos saudáveis (CrCl >80 mL/min). A AUC dos metabolitos de anel aberto microbiologicamente inativos também se encontra consideravelmente aumentada em doentes com compromisso renal. É recomendado ajuste de dose em doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2).

Meropenem é removido por hemodiálise, com uma depuração aproximadamente 4 vezes superior durante a hemodiálise, por comparação com o verificado em doentes anúricos.

Insuficiência hepática

Um estudo em doentes com cirrose alcoólica não mostrou qualquer efeito da doença hepática na farmacocinética de meropenem após doses repetidas.

Doentes adultos

Estudos de farmacocinética efetuados em doentes não mostraram diferenças farmacocinéticas significativas em relação a sujeitos saudáveis com função renal equivalente. Um modelo base populacional desenvolvido a partir de dados de 79 doentes com infeção intra-abdominal ou pneumonia, mostrou que o volume central dependia do peso, e a depuração dependia da depuração da creatinina e da idade.

População pediátrica

A farmacocinética em bebés e crianças com infeção, com doses de 10, 20 e 40 mg/kg, mostrou valores de C_{máx} aproximados aos dos adultos após doses de 500, 1000 e 2000 mg, respetivamente. A comparação mostrou farmacocinética consistente entre as doses e semivida de eliminação similar à observada em adultos em todos à exceção doentes dos mais novos (<6 meses t_{1/2} 1,6 horas). Os valores médios de depuração de meropenem foram de 5,8 ml/min/kg (6-12 anos), 6,2 ml/min/kg (2-5 anos), 5,3 ml/min/kg (6-23 meses) e 4,3 ml/min/kg (2-5 meses). Aproximadamente 60 % da dose é excretada na urina durante 12 horas como meropenem, com 12 % adicional como metabolito. As concentrações de meropenem no LCR de crianças com meningite são de aproximadamente 20 % às dos níveis plasmáticos concomitantes, embora exista uma elevada variabilidade inter-individual.

A farmacocinética de meropenem em neonatos que requerem tratamento anti-infeccioso mostrou uma depuração superior em neonatos com idade cronológica ou gestacional superior, com uma semivida de eliminação global média de 2,9 horas. A simulação de Monte Carlo baseada no modelo de PK de base populacional mostrou que um regime posológico de 20 mg/kg a cada 8 horas atingiu 60 %T>CIM para *P. aeruginosa* em 95 % dos pré-termo e em 91 % dos neonatos de termo.

Idosos

Estudos de farmacocinética em sujeitos idosos saudáveis (65-80 anos) demonstraram uma redução na depuração plasmática que se correlacionou com uma redução associada à idade da depuração da creatinina, e a uma redução menor da depuração não renal. Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos, com exceção dos casos de compromisso renal moderado a grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos efetuados em animais indicam que meropenem é bem tolerado pelo rim. Evidência histológica de lesão tubular renal foi observada em ratos e cães apenas com doses de 2000 mg/kg, e superiores após uma administração única, e acima em macacos com 500 mg/kg num estudo a 7 dias.

O meropenem é geralmente bem tolerado pelo sistema nervoso central. Foram observados efeitos em estudos de toxicidade aguda em roedores com doses acima de 1000 mg/kg.

A DL50 IV de meropenem em roedores é superior a 2000 mg/kg.

Em estudos de dose repetida, com até 6 meses de duração, foram observados apenas efeitos menores, incluindo diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos em cães.

Não se verificou evidência de potencial mutagénico na bateria de testes convencionais, nem qualquer evidência de toxicidade reprodutiva, incluindo potencial teratogénico em estudos efetuados em ratos até 750 mg/kg, e em macacos até 360 mg/kg.

Não se verificou evidência de sensibilidade aumentada ao meropenem em animais jovens comparativamente a animais adultos. A formulação intravenosa foi bem tolerada em estudos efetuados em animais.

O único metabolito de meropenem apresentou um perfil de toxicidade similar em estudos em animais.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de sódio anidro.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os

mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Embalagem não aberta:

2 anos

Após reconstituição:

As soluções reconstituídas para injeção intravenosa ou perfusão devem ser utilizadas imediatamente. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e o final da injeção ou perfusão intravenosa não deve exceder uma hora.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de qualquer condição especial de conservação.

Não congelar a solução reconstituída.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Meropenem 500 mg

674,4 mg de pó num frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 20 mL com rolha (rolha bromobutílica cinzenta) com selo flip off de alumínio.

Meropenem 1 g

1348,8 mg de pó num frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 30 mL com rolha (rolha bromobutílica cinzenta) com selo flip off de alumínio.

Este medicamento é fornecido em embalagens de 1 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Injeção

O meropenem para ser utilizado como injeção intravenosa por bólus deve ser reconstituído com Água para preparações injetáveis, estéril (5 mL por 250 mg de meropenem).

Antes da administração, o produto deve ser visualmente inspecionado para deteção de partículas em suspensão, danos no frasco ou alterações na coloração (a solução deve ser incolor a amarelo pálido). Descartar o produto caso seja detetada alguma destas falhas.

Perfusão

Para perfusão intravenosa os frascos para injetáveis de meropenem podem ser reconstituídos diretamente com soluções de perfusão de cloreto de sódio a 0,9 % ou de glucose a 5 %.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Deverão ser utilizadas técnicas de assepsia padrão na preparação e administração da solução.

A solução deve ser agitada antes de utilizar.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Meropenem Pfizer500 mg pó para solução injetável ou para perfusão 1 frasco para injetáveis: 5315874

Meropenem Pfizer500 mg pó para solução injetável ou para perfusão 10 frascos para injetáveis: 5315908

Meropenem Pfizer1 g pó para solução injetável ou para perfusão1 frasco para injetáveis: 5315916

Meropenem Pfizer1 g pó para solução injetável ou para perfusão10 frascos para injetáveis: 5315924

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 Julho 2010

Data de renovação: 03 Setembro 2014

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2017