

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Meropenem Atral 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

Meropenem Atral 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém meropenem tri-hidratado equivalente a 500 mg e 1000 mg de meropenem anidro, respetivamente.

Excipiente com efeito conhecido: sódio.

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

Cada frasco de 1000 mg contém 208 mg de carbonato de sódio, que equivale aproximadamente a 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 cristalino branco a amarelo-claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Meropenem está indicado para o tratamento das seguintes infeções, em adultos e crianças com idade superior a 3 meses (ver secções 4.4 e 5.1):

- Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada ao ventilador
- Infeções bronco-pulmonares na fibrose quística
- Infeções complicadas das vias urinárias
- Infeções complicadas intra-abdominais
- Infeções intra- e pós-parto
- Infeções complicadas da pele e tecidos moles
- Meningite bacteriana aguda

Meropenem pode ser utilizado na abordagem de doentes neutropénicos com febre com suspeita de se encontrar associada a infeção bacteriana.

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

As recomendações oficiais devem ser consideradas relativamente ao uso apropriado de

medicamentos antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A tabela abaixo fornece recomendações gerais de dosagem.

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

A dose até 2000 mg três vezes por dia em adultos e adolescentes, e a dose até 40 mg/kg três vezes por dia, em crianças, podem ser particularmente apropriadas quando se trata alguns tipos de infecções, tais como infecções devidas a espécies bacterianas menos sensíveis (p. ex. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) ou infecções 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 1000 mg
Infeções bronco-pulmonares na fibrose quística	2000 mg
Infeções complicadas das vias urinárias	500 mg ou 1000 mg
Infeções complicadas intra-abdominais	500 mg ou 1000 mg
Infeções intra- e pós-parto	500 mg ou 1000 mg
Infeções complicadas da pele e tecidos moles	500 mg ou 1000 mg
Meningite bacteriana aguda	2000 mg
Abordagem de doentes neutropénicos febris	1000 mg

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 1000 mg 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 2000 mg 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 2000 mg.

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose (baseada no intervalo de dose “unitária” de 500 mg ou 1000 mg ou 2000 mg, ver tabela abaixo)	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).

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em 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 não foi estabelecida e a posologia ótima ainda 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 abaixo:

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

Modo de administração

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 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 infeção, a prevalência de resistência a outros medicamentos antibacterianos e o risco de seleção de bactérias resistentes a carbapenemos.

Resistência em *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.

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

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), tais como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação aos fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) em doentes tratados com meropenem (ver

secção 4.8). Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado, devendo-se instituir um tratamento alternativo.

Colite associada a antibióticos

Foram reportadas colite e colite pseudomembranosa associadas a antibioterapia com quase todos os medicamentos antibacterianos, incluindo meropenem, sendo que 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 *Clostridioides difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo.

Convulsões

Durante o tratamento com carbapenemos, incluindo meropenem, as convulsões foram reportadas com pouca frequência (ver secção 4.8).

Lesão hepática induzida por medicamentos (DILI)

A função hepática deverá ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com meropenem, devido ao risco de DILI (ver secção 4.8). Em caso de DILI grave, a descontinuação do tratamento deve ser considerada clinicamente adequada. Meropenem deve ser reintroduzido apenas se considerado essencial para o tratamento.

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 pelo teste de antiglobulina direto (teste de Coombs)

Pode desenvolver-se um teste Coombs direto ou indireto positivo 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).

Meropenem Atral contém sódio

Meropenem Atral 500 mg contém 45 mg de sódio por frasco, equivalente a 2,25% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Meropenem Atral 1 g contém 90 mg de sódio por frasco, equivalente a 4,5% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram conduzidos estudos específicos de interação de medicamentos a não ser com a probenecida. Este fármaco 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 necessária precaução se probenecida for coadministrada com 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 reportadas diminuições dos níveis sanguíneos de ácido valproico quando coadministrado com medicamentos carbapenemos, resultando numa diminuição de 60-100% dos níveis de ácido valpróico em 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 de avaliar. É recomendado que o INR seja monitorizado frequentemente durante e logo após a coadministração de antibióticos com um medicamento anticoagulante oral.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

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 conta a existência de relatos de cefaleias, parestesias e convulsões 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 reportadas foram diarreia (2,3%), eritema (1,4%), náuseas/vômitos (1,4%) e inflamação no local da injeção (1,1%). Os eventos adversos laboratoriais mais frequentemente reportados com meropenem foram trombocitose (1,6%) e aumento das enzimas hepáticas (1,5-4,3%).

Tabela do risco 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 ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$), ou muito raros ($<1/10\ 000$) e desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem de diminuição da 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 secções 4.3 e 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias
	Pouco frequente	Parestesias
	Raro	Convulsões (ver secção 4.4)
Doenças psiquiátricas	Raro	Delírio
Doenças gastrointestinais	Frequente	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
	Pouco frequente	Colite associada a antibióticos (ver secção 4.4)
Doenças metabólicas e de nutrição	Pouco frequente	Hipocaliemia
Afeções hepatobiliares	Frequente	Aumento das transaminases, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento de lactato desidrogenase no sangue
	Pouco frequente	Aumento da bilirrubina no sangue, lesão hepática induzida por medicamentos*
Alterações dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Eritema cutâneo, prurido
	Pouco frequente	Urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	Desconhecido	Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome de DRESS)
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Aumento da creatinina no sangue, Aumento da ureia no sangue
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Inflamação, dor
	Pouco frequente	Tromboflebite, dor no local de injeção

* DILI inclui hepatite e insuficiência hepática

População pediátrica

Meropenem está indicado para crianças com mais de 3 meses de idade. Com base nos dados disponíveis limitados, não há evidência de um risco aumentado de qualquer reação adversa ao medicamento em crianças. Todas as notificações recebidas foram consistentes com eventos observados na população adulta.

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 do sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

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)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em doentes com compromisso renal, pode ocorrer uma sobredosagem relativa se a dose não for ajustada conforme descrito na secção 4.2. Experiências de pós-comercialização limitadas 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. Tratamentos sintomáticos devem ser considerados.

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

A hemodiálise removerá o meropenem e o seu metabolito.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibióticos de uso sistémico, carbapenemos, código ATC: J01DH02

Mecanismo de ação

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

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 parede celular de bactérias Gram-negativo (devido à diminuição da produção de canais de porina), (2) afinidade reduzida das PBP alvo, (3) expressão aumentada dos componentes da bomba de efluxo, e (4) produção de betalactamases que conseguem hidrolisar carbapenemos.

Foram reportados 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 tetraciclina. Contudo, as bactérias podem exibir resistência a mais do que uma classe de medicamentos antibacterianos, quando o mecanismo envolvido inclui impermeabilidade e/ou bombas de efluxo.

Limites de sensibilidade

Os limites clínicos para os testes de CIM do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) são apresentados abaixo.

Limites clínicos de CIM da EUCAST para meropenem (2021-01-01, v 11.0)

Organismo	Sensível (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (infeções exceto meningite)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningite)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (infeções exceto meningite)	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningite)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (infeções exceto meningite)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningite)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C e G	nota 1	nota 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (infeções exceto meningite)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningite) ²	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococci</i> grupo Viridans	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	nota 3	nota 3
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁴	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (infeções exceto meningite)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningite) ²	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria meningitidis</i> ⁵	≤ 0,25	> 0,25
Anaeróbios Gram-positivo exceto <i>Clostridioides difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaeróbios Gram-negativo	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Bacillus</i> spp. (exceto <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2

Limites para espécies não comuns	≤ 2	> 8
----------------------------------	----------	-------

¹ A sensibilidade de *Streptococcus* grupos A, B, C e G a carbapenemos é inferida da sensibilidade à benzilpenicilina.

² Meropenem é o único carbapenemo utilizado para meningite.

³ A sensibilidade dos estafilococos aos carbapenemos é inferida da sensibilidade à cefoxitina.

⁴ Isolados com valores de CIM acima dos limites de sensibilidade são muito raros ou ainda não foram notificados. A identificação e os testes de sensibilidade antimicrobiana relativamente a qualquer um deste tipo de isolados devem ser confirmados e o isolado deve ser enviado para um laboratório de referência

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 alguns tipos de infecções é questionável.

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

Espécies geralmente sensíveis
<u>Aeróbios Gram-positivo</u> <i>Enterococcus faecalis</i> § <i>Staphylococcus aureus</i> (sensível à meticilina)£ Espécies de <i>Staphylococcus</i> (sensíveis à meticilina) incluindo <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)
<u>Aeróbios Gram-negativo</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>
<u>Anaeróbios Gram-positivo</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>

Espécies de <i>Peptostreptococcus</i> (incluyendo <i>P. micros</i> , <i>P. anaerobius</i> , <i>P. magnus</i>) <u>Anaeróbios Gram-negativo</u> <i>Bacteroides caccae</i> Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i>
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
<u>Aeróbios Gram-positivo</u> <i>Enterococcus faecium</i> §† <u>Aeróbios Gram-negativo</u> Espécies de <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismos inerentemente resistentes
<u>Aeróbios Gram-negativo</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Espécies de <i>Legionella</i> <u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

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 de países da UE.

Mormo e melioidose

O uso de meropenem em humanos é baseado nos dados de sensibilidade in vitro à *B. mallei* e *B. 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 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 2000 mg. Doses de 500, 1000 e 2000 mg em administração por perfusão durante 30 minutos originam valores médios de C_{max} de aproximadamente 23, 49 e 115 µg/ml, respetivamente, correspondendo a valores de AUC de 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. Após perfusão durante 5 minutos os valores de C_{max} são de 52 e 112 µg /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_{max} e uma

semivida de eliminação comparáveis a sujeitos normais, mas com um volume de distribuição maior 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.

Biotransformação

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

Eliminação

Meropenem é primariamente excretado inalterado pelos rins; 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 em hemodiálise (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 bebês e crianças com infecção, com doses de 10, 20 e 40 mg/kg, mostrou valores de C_{max} aproximados aos dos adultos após doses de 500, 1000 e 2000 mg, respectivamente. A comparação mostrou farmacocinética consistente entre as doses e semivida de eliminação similar à observada em adultos em todos à exceção dos doentes 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 % 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 pelos rins. Foi observada evidência histológica de lesão tubular renal 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 de 7 dias.

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.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Meropenem Atral 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão: 2 anos;
Meropenem Atral 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão: 3 anos.

Após reconstituição:

Administração por injeção de bólus intravenoso

A solução para bólus intravenoso é preparada dissolvendo o medicamento em água esterilizada para preparações injetáveis para uma concentração final de 50 mg/ml.

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Se não utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Administração por perfusão intravenosa

A solução para perfusão é preparada dissolvendo o medicamento numa solução para perfusão de cloreto de sódio a 0,9% ou numa solução para perfusão de dextrose a 5% para uma concentração final de 1 a 20 mg/ml.

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador. A solução reconstituída do medicamento em solução de dextrose a 5% deve ser utilizada imediatamente.

Não congelar a solução reconstituída.

6.4 Precauções especiais de conservação

Meropenem Atral 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão: Conservar a temperatura inferior a 25 °C;

Meropenem Atral 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão: Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Meropenem Atral 500 mg - Embalagens de 1, 10, 25, 50, 100, 500 ou 1000 frascos para injetáveis de vidro tipo III, com rolha de borracha e cápsula de alumínio.

Meropenem Atral 1000 mg - Embalagens de 1, 10, 25, 50, 100, 500 ou 1000 frascos para injetáveis de vidro tipo II, com rolha de borracha e cápsula de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

A solução deve ser agitada antes de utilizar.

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

Recomenda-se a utilização de soluções preparadas recentemente.

Injeção

O meropenem a ser utilizado em injeção de bólus intravenoso deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis.

Perfusão

Para a perfusão intravenosa, o meropenem pode ser reconstituído diretamente com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução de glucose 5% para perfusão.

Qualquer resíduo do antibiótico ou material não utilizado devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Atral, S.A.

Rua da Estação, n.ºs 1 e 1A,

2600 – 726 Castanheira do Ribatejo - Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Meropenem Atral 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão

N.º de registo: xxxxxxxx - 1 unidade, pó para solução injetável ou para perfusão, 500 mg, frasco para preparações injetáveis, vidro tipo III

N.º de registo: xxxxxxxx - 10 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 500 mg, frasco para preparações injetáveis, vidro tipo III

N.º de registo: xxxxxxxx - 25 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 500 mg, frasco para preparações injetáveis, vidro tipo III

N.º de registo: xxxxxxxx - 50 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 500 mg, frasco para preparações injetáveis, vidro tipo III

N.º de registo: xxxxxxxx - 100 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 500 mg, frasco para preparações injetáveis, vidro tipo III

N.º de registo: xxxxxxxx - 500 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 500

mg, frasco para preparações injetáveis, vidro tipo III

N.º de registo: xxxxxxxx - 1000 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 500 mg, frasco para preparações injetáveis, vidro tipo III

Meropenem Atral 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão

N.º de registo: xxxxxxxx - 1 unidade, pó para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg, frasco para injetáveis, vidro tipo II

N.º de registo: xxxxxxxx - 10 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg, frasco para injetáveis, vidro tipo II

N.º de registo: xxxxxxxx - 25 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg, frasco para injetáveis, vidro tipo II

N.º de registo: xxxxxxxx - 50 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg, frasco para injetáveis, vidro tipo II

N.º de registo: xxxxxxxx - 100 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg, frasco para injetáveis, vidro tipo II

N.º de registo: xxxxxxxx - 500 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg, frasco para injetáveis, vidro tipo II

N.º de registo: xxxxxxxx - 1000 unidades, pó para solução injetável ou para perfusão, 1000 mg, frasco para injetáveis, vidro tipo II

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO