

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

Meropenem Venus Pharma 500 mg e 1 g Pó para solução injetável/perfusão

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pó para solução injetável/perfusão

Cada frasco para injectáveis contém meropenem tri-hidrato equivalente a 500 mg de meropenem anidro.

Meropenem Venus Pharma 1 g Pó para solução injetável/ perfusão

Cada frasco para injectáveis contém meropenem tri-hidrato equivalente a 1 g de meropenem anidro.

Excipientes com efeito conhecido:

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

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

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 - FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável ou perfusão.

Pó cristalino branco a amarelo claro.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Meropenem Venus Pharma está indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 meses (ver secções 4.4 e 5.1):

- Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada ao ventilador
- Infecções broncopulmonares na fibrose cística
- Infecções complicadas das vias urinárias
- Infecções complicadas intra-abdominais
- Infecções intra e pós-parto
- Infecções complicadas da pele e tecidos moles

- Meningite bacteriana aguda

Meropenem Venus Pharma pode ser utilizado no tratamento de doentes neutropênicos com febre suspeita de ser causada por uma infecção bacteriana.

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

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4,2 Posologia e método de administração

Posologia

As tabelas abaixo fornecem recomendações gerais para a 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 2 g três vezes por dia em adultos e adolescentes e a dose até 40 mg/kg três vezes por dia em crianças pode ser particularmente apropriada no tratamento de alguns tipos de infecções, tais como infecções devido a espécies bacterianas menos suscetíveis (por exemplo, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), ou infecções muito graves.

Considerações adicionais para a dosagem são necessárias ao tratar doentes com insuficiência renal (veja mais abaixo).

Adultos e adolescentes

Infecção	Dose a ser administrada a cada 8 horas
Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada ao ventilador.	500 mg ou 1 g
Infecções broncopulmonares na fibrose cística	2 g
Infecções complicadas das vias urinárias	500 mg ou 1 g
Infecções complicadas intra-abdominais	500 mg ou 1 g
Infecções intra e pós-parto	500 mg ou 1 g
Infecções complicadas da pele e tecidos moles	500 mg ou 1 g
Meningite bacteriana aguda	2 g
Tratamento de doentes neutropênicos febris	1 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 uma dose unitária de 2 g.

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose (baseada no intervalo de dose “unitária” de 500 mg ou 1 g ou 2 g, consulte a 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 necessária deve ser administrada após finalização do ciclo de hemodiálise.

Não há 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).

Dose em doentes idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos com função renal normal ou valores de depuração da creatinina acima de 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 foram estabelecidas e o regime posológico ideal ainda não foi identificado. No entanto, dados limitados de farmacocinética sugerem que 20 mg/kg a cada 8 horas pode ser um regime apropriado (ver secção 5.2).

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

As posologias recomendadas são mostradas na tabela em baixo:

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

Crianças com peso corporal superior a 50 kg

Deverá ser administrada a dose de adulto

Não há experiência em crianças com compromisso renal.

Método de administração

Meropenem Venus Pharma é administrado 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 infusão de 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 sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4,3 Contra-indicações

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

Hipersensibilidade a qualquer outro agente antibacteriano carbapenémico.

Hipersensibilidade grave (por exemplo, reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de medicamentos antibacteriano beta-lactâmico (por exemplo, penicilinas ou cefalosporinas).

4,4 Advertências e precauções especiais de uso

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

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

Resistência aos penemos de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. varia na União Europeia. Os prescritores são aconselhados a ter em consideração a prevalência local de resistência dessas bactérias aos penemos.

Reações de hipersensibilidade

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

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

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

As reações adversas cutâneas graves (SCAR), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme (EM) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) têm sido relatados em doentes que receberam meropenem (ver secção 4.8). Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, o meropenem deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado.

Colite associada a antibióticos

Foram reportadas colite e colite pseudomembranosa associadas a antibioterapia com quase todos os medicamentos antibacterianos, incluindo meropenem, e a gravidade 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 a peristalse.

Convulsões

Convulsões foram pouco frequentemente reportadas durante o tratamento com carbapenemos, incluindo meropenem (ver secção 4.8).

Monitoramento 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-existent ser submetidos a monitorização da função hepática durante o tratamento com meropenem. Não é necessário ajuste de dose (ver secção 4.2).

Teste de antiglobulina direto (teste de Coombs) soroconversão

Pode desenvolver-se um teste Coombs positivo directo ou indirecto 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 não é recomendada (ver secção 4.5).

Meropenem Venus Pharma Pó para solução injetável/para perfusão contém sódio.

Meropenem Venus Pharma 500 mg: Este medicamento contém 45,1 mg de sódio por 500 mg, equivalente a 2,25% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Meropenem Venus Pharma 1 g: Este medicamento contém 90,2 mg de sódio por 1 g, equivalente a 4,50% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4,5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram conduzidos estudos específicos de interacção de medicamentos a não ser com o probenecid. Probenecid compete com meropenem na secreção tubular activa, e consequentemente inibe a excreção renal de meropenem, com o efeito de aumento do tempo de semi-vida de eliminação e da concentração plasmática de meropenem. É necessário precaução se probenecid for co-administrado 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 interacções com outros compostos com base neste mecanismo.

Foram reportadas diminuições dos níveis sanguíneos de ácido valpróico quando co-administrado 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 co-administração de

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

Anti-coagulantes orais

A administração simultânea de antibióticos com varfarina pode aumentar os seus efeitos anticoagulantes. Tem havido muitas notificações de aumentos dos efeitos anti-coagulantes de medicamentos anti-coagulantes administrados oralmente, incluindo varfarina, em doentes que se encontram a receber medicamentos antibacterianos concomitantemente. O risco pode variar com a infecção 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 co-administração de antibióticos com um medicamento anti-coagulante oral.

População pediátrica

Foram realizados os estudos de interação apenas em adultos.

4,6 Gravidez e amamentação

Gravidez

Não existem dados, ou existem dados limitados, sobre a utilização de meropenem em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos directos ou indirectos 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 relatado que pequenas quantidades de meropenem são excretadas no leite humano. Meropenem não deve ser utilizado em mulheres a amamentar, a menos que o potencial benefício para a mãe justifique o potencial risco para o bebé.

4,7 Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que foram notificados casos de cefaleia, parestesia e convulsões com meropenem.

4,8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Numa revisão de 4872 doentes com 5026 exposições de tratamento a meropenem, as reacções

adversas relacionadas com meropenem mais frequentemente reportadas foram diarreia (2,3%), rash (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%).

Risco tabulado de reações adversas

Na tabela abaixo, todas as reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); ou muito raro ($<1/10.000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados ordenados por diminuição da gravidade.

tabela 1		
Classe de órgão do sistema	Frequência	Evento
Infecções e infestações	Pouco frequente	candidíase oral e vaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	trombocitemia
	Pouco frequente	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequente	angioedema, anafilaxia (ver seções 4.3 e 4.4)
Distúrbios psiquiátricos Doenças do sistema nervoso	Raro	delírio
	Frequentes	dor de cabeça
	Pouco frequente	parestesia
Doenças gastrointestinais	Raro	convulsões (ver secção 4.4)
	Frequentes	diarréia, vômito, náusea, dor abdominal
	Pouco frequente	colite associada a antibióticos (ver secção 4.4)
Afecções hepatobiliares	Frequentes	as transaminases aumentaram, a fosfatase alcalina do sangue aumentou, a lactato desidrogenase do sangue aumentou.
	Pouco frequente	bilirrubina sangüínea aumentada
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Frequentes	erupção cutânea, prurido
	Pouco frequente	urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome

		de Stevens Johnson, eritema multiforme (ver secção 4.4).
	Desconhecido	reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome de DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (ver secção 4.4).
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	aumento da creatinina no sangue, aumento da uréia no sangue
Perturbações gerais e condições no local de administração	Frequentes	inflamação, dor
	Pouco frequente	Tromboflebite, dor no local da injeção

População pediátrica

Meropenem é licenciado para crianças de idade superior a 3 meses. Não há evidência de um risco aumentado de qualquer reação adversa ao medicamento em crianças com base nos dados limitados disponíveis. Todos os relatórios recebidos foram consistentes com os 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. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas via

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

Sobredosagem relativa pode ser possível em doentes com compromisso renal, se a dose não for ajustada conforme descrito na secção 4.2. Experiências limitadas de pós-comercialização indicam que se as reacções adversas ocorrerem após sobredosagem, estas são consistentes com o perfil de reacções 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 rápida eliminação renal.

A hemodiálise removerá meropenem e seu metabólito.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para uso sistêmico, carbapenêmicos

Código ATC: J01DH02

Mecanismo de ação

Meropenem exerce a sua actividade bactericida através da inibição 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 (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 actividade quando as concentrações plasmáticas excederam a CIM do organismo infectante durante aproximadamente 40% do intervalo entre administrações. Este objectivo 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 PBPs alvo (3) expressão aumentada dos componentes da bomba de efluxo, e (4) produção de beta-lactamases que conseguem hidrolizar carbapenemos.

Foram reportados na União Europeia nichos localizados de infecção 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 bombas de efluxo.

Limites de sensibilidade

Limites dos testes de sensibilidade

Os critérios interpretativos da CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de sensibilidade foram estabelecidos pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para Meropenem e são enumerados no seguinte endereço:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, o conselho de um especialista deve ser procurado quando a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

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

Espécies geralmente suscetíveis

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus faecalis §

Staphylococcus aureus (suscetível à meticilina) £

Estafilococo espécies (sensíveis à meticilina), incluindo *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupo B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aeróbios Gram-negativos

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-positivos

Clostridium Perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus espécies (incluindo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaeróbios gram-negativos

Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema

Aeróbios Gram-positivos

Enterococcus faecium § †

Aeróbios Gram-negativos

Espécies de *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos inerentemente resistentes

Aeróbios Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia

Espécies de *Legionella*

Outros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Espécies que apresentam suscetibilidade intermediária natural

£ Todos os estafilococos resistentes à metilina 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 em dados de susceptibilidade *In vitro* de *B.mallei* e *B. pseudomallei* e em dados humanos limitados. Os médicos responsáveis pelo tratamento devem consultar os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais sobre o tratamento do mormo e da melioidose.

5,2 Propriedades farmacocinéticas

Em indivíduos saudáveis, o tempo de médio de semi-vida 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 $C_{\max}$ de aproximadamente 23, 49 e 115 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, 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 $C_{\max}$ são de 52 e 112 $\mu\text{g/ml}$ após doses de 500 e 1000 mg, respectivamente. Quando são administradas doses múltiplas a cada 8 horas a doentes com função renal normal, não ocorre acumulação de meropenem.

Um estudo efectuado com 12 doentes submetidos a administração de meropenem 1000 mg a cada 8 horas após cirurgia para infecções intra-abdominais mostrou uma $C_{\max}$ e uma semi-vida 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, biliar, líquido cefalorraquidiano, tecidos ginecológicos, pele, fáscia, músculos e exsudados peritoneais.

Metabolismo

Meropenem é metabolizado por hidrólise do anel beta-lactâmico, gerando um metabolito microbiologicamente inactivo. *In vitro*, meropenem apresenta uma reduzida sensibilidade à hidrólise pela dehidropeptidase-I (DHP-I), em comparação com o imipenem, e não é necessário co-administrar 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 inactivo. A eliminação fecal representa apenas aproximadamente 2 % da dose. A depuração renal medida e o efeito do probenecid mostram que meropenem sofre igualmente filtração e secreção tubular.

Insuficiência renal

O compromisso renal resultou numa AUC plasmática superior e uma semi-vida 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), 5,0 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 >80ml/min). A AUC dos metabolitos de anel aberto microbiologicamente inactivos 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 mostra efeito da doença hepática na farmacocinética de meropenem após doses repetidas.

Doentes adultos

Estudos de farmacocinética efectuados 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 infecção 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 infecção, 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, respectivamente. A comparação mostrou farmacocinética consistente entre as doses e semi-vida de eliminação similar à observada em adultos em todos à excepção 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 % as 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 semi-vida 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.

Idoso

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 excepção dos casos de compromisso renal moderado a grave (ver secção 4.2).

5,3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos em animais indicam que o meropenem é bem tolerado pelos rins. Evidência histológica de dano tubular renal foi observada em camundongos e cães apenas com doses de 2.000 mg/kg e superiores após uma única administração e acima e em macacos com 500 mg/kg em um 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 de 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 efectuados 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 efectuados em animais. O único metabolito de meropenem apresentou um perfil de toxicidade similar em estudos em animais

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6,1 Lista de excipientes

Carbonato de sódio anidro

6,2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6,3 Validade

2 anos

Após reconstituição:

Administração de injeção intravenosa em bolus

A estabilidade química e física em uso de uma solução preparada para injeção em bolus foi demonstrada por 3 horas em até 25°C ou 12 horas sob condições refrigeradas (2-8°C).

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente durante o uso, os tempos e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário.

Administração de perfusão intravenosa

A estabilidade química e física em uso de uma solução preparada para perfusão usando solução de cloreto de sódio a 0,9% foi demonstrada por 3 horas em até 25°C ou 24 horas sob condições refrigeradas (2-8°C).

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente durante o uso, os tempos e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário.

A solução reconstituída do produto em solução de dextrose a 5% deve ser usada imediatamente.

As soluções reconstituídas não devem ser congeladas.

6,4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação. Não congele a solução reconstituída.

6,5 Natureza e conteúdo do recipiente

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pó para solução injetável/perfusão

Pó cristalino branco a amarelo claro num frasco de vidro de 10 ml com rolha (tampões de borracha butílica cinza)

O medicamento é fornecido em embalagens de 10 frascos para injectáveis.

Meropenem Venus Pharma 1 g Pó para solução injetável/ perfusão

Pó cristalino branco a amarelo claro num frasco de vidro de 20 ml com rolha (tampões de borracha butílica cinza)

O medicamento é fornecido em embalagens de 10 frascos para injectáveis.

6,6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Injeção

Meropenem Venus Pharma pode ser utilizado como injeção intravenosa por bólus reconstituído com água para injectáveis esterilizada.

Uma solução para injeção em bolus é preparada dissolvendo o medicamento em água para injeção até uma concentração final de 50 mg/ml.

Perfusão

Para perfusão intravenosa, os frascos para injectáveis de Meropenem Venus Pharma podem ser reconstituídos directamente com soluções de perfusão de cloreto de sódio a 0,9 % ou de glucose a 5 %.

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

Cada frasco destina-se a uma única utilização.

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

A solução deve ser agitada antes de usar.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com

As exigências locais.

Qualquer solução residual de antibiótico, bem como todos os materiais que foram usados para administração, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Venus Pharma GmbH,
Am Bahnhof 1-3,
59368, Werne,
Alemanha

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Meropenem Venus Pharma 500 mg Pó para solução injetável/perfusão
Nº de registro: 5808225

Meropenem Venus Pharma 1 g Pó para solução injetável/perfusão
Nº de registro: 5808233

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 22 de abril de 2021

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

18 de setembro de 2025