

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Meropenem Enexi 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão Meropenem Enexi 1 g pó para solução injetável ou para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Meropenem Enexi 500 mg

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

### Meropenem Enexi 1 g

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

Excipientes com efeito conhecido:

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

Cada frasco para injetáveis de 1 g 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 FARMACÉUTICA

Pó para solução injetável ou para perfusão. Pó branco a amarelo pálido.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Meropenem Enexi está indicado para o tratamento das seguintes infeções, 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  
Infeções broncopulmonares 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 Enexi pode ser utilizado na abordagem de doentes neutropénicos com febre com suspeita de se encontrar associada a infeção bacteriana.

Tratamento de doentes com bacteremia 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 infeção 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, 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 ou Acinetobacter spp), ou infeções muito graves.

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

### Adultos e adolescentes

Infeções	Dose a ser administrada a cada 8 horas
Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada a 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
Abordagem de doentes neutropénicos 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 administração 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 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).

#### 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 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 em baixo:

Infeção	Dose a ser administrada a cada 8 horas
Pneumonia grave, incluindo pneumonia hospitalar e associada a 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
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 hepático. 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 até 20 mg/kg podem ser administradas por perfusão 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 obter 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, penicilina ou cefalosporinas).

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 de Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp.

A resistência de Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp. aos antibióticos "penemos" varia ao longo da União Europeia. Aconselha-se os prescritores a terem em consideração a prevalência local de resistência destas bactérias aos antibióticos "penemos".

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 antibioterapia

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 subseqüentemente 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 o peristaltismo.

Convulsões

As convulsões foram pouco frequentemente reportadas 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 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 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 não é recomendada (ver secção 4.5). Meropenem Enexi contém sódio.

Meropenem Enexi 500 mg: Este medicamento contém aproximadamente 2,0 mEq de sódio por dose de 500 mg, o que deverá ser tido em consideração em doentes com dieta restritiva em sódio.

Meropenem Enexi 1 g: Este medicamento contém aproximadamente 4,0 mEq de sódio por dose de 1 g, o que deverá ser tido em consideração em doentes com dieta restritiva em sódio.

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 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 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 interações com outros compostos com base neste mecanismo.

Foram reportadas diminuições dos níveis sanguíneos de ácido valpróico 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 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 foram apenas 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, durante a condução ou utilização de máquinas, deve ter-se em conta que dor de cabeça, parestesia e convulsões foram relatados com o uso de 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 %), rash (1,4 %), náuseas/vómitos (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 %).

##### Resumo tabulado 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados ordenados por 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	Frequentes	trombocitemia
	Pouco frequentes	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

		agranulocitose, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	angioedema, anafilaxia (ver secções 4.3 e 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	cefaleia
	Pouco frequentes	parestesias
	Raros	convulsões (ver secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	Frequentes	diarreia, vómitos, náuseas, dor abdominal
	Pouco frequentes	colite associada a antibióticos (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares	Frequentes	transaminases aumentadas, fosfatase alcalina no sangue aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada.
	Pouco frequentes	bilirrubina no sangue aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	erupção cutânea, prurido
	Pouco frequentes	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 frequentes	aumento da creatinina no sangue, ureia no sangue aumentada
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	inflamação, dor
	Pouco frequentes	tromboflebite, dor no local da injeção

#### População pediátrica

Meropenem está autorizado para utilização em crianças com mais de 3 meses de idade. Não existe evidência de um risco aumentado de qualquer reação adversa ao medicamento em crianças com base nos dados disponíveis limitados. Todos os relatos recebidos 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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

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](mailto: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 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 meropenem e o seu metabolito.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.4 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Carbapenemes, código ATC: J01DH02

Mecanismo de ação

Meropenem exerce a sua atividade 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 (BD/BE)

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 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 infeção devida a bactérias resistentes aos carbapenemos.

Não existe nenhum alvo baseado na resistência cruzada entre meropenem e medicamentos das classes das quinolonas, aminoglicosidos, macrólidos e tetraciclins. 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

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 (2013-02-11, v 3.1)

Organismo	Sensível (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus grupos A, B, C e G	Nota 6	Nota 6
Streptococcus pneumoniae <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Grupo de Viridans streptococci <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.	---	---
Staphylococcus spp.	nota 3	nota 3
Haemophilus influenzae <sup>1,2</sup> e Moraxella catarrhalis <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis <sup>2,4</sup>	≤ 0.25	> 0.25
Anaeróbios Gram-positivo exceto Clostridium difficile	≤ 2	> 8
Anaeróbios Gram-negativo	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0.25	> 0.25
Limites para espécies não comuns <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

Os limites de sensibilidade de meropenem para Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae na meningite são de 0,25 mg/l (Sensível) e 1 mg/l (Resistente).

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 em qualquer um deste

tipo de isolados devem ser repetidos, e se os resultados forem confirmados, o isolado tem de ser enviado para um laboratório de referência. Até que haja evidência sobre a resposta clínica para confirmar isolados com valores de CIM superiores aos atuais limites de sensibilidade, estes devem ser notificados como resistentes.

A sensibilidade do estafilococos aos carbapenemos é inferida da sensibilidade à cefoxitina.

Limites de sensibilidade dizem respeito apenas à meningite.

Limites de sensibilidade para espécies não comuns 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 1000 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 alguns tipos de infecções é questionável.

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

Espécies geralmente sensíveis Aeróbios Gram-positivo Enterococcus faecalis\$

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 micro-organismos Chlamydomyxa pneumoniae Chlamydomyxa 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 B. mallei e B. pseudomallei e em dados limitados em humanos. O médico deve consultar os documentos de consenso nacionais e/ou internacionais no que respeita o tratamento da mormo e melioidose.

#### 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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 reduzida sensibilidade 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 probenecid 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), 5,0 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 > 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, 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 % as dos níveis plasmáticos concomitantes, embora exista uma elevada variabilidade interindividual.

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.

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

Meropenem Enexi 500 mg: carbonato de sódio anidro Meropenem Enexi 1 g: carbonato de sódio anidro

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados no secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### Após reconstituição:

Administração de injeção intravenosa em bolus

A solução para injeção intravenosa em bolus deve ser preparada dissolvendo o produto meropeném em água para injeção, com concentração final de 50mg/ml. Após o preparo, a solução para injeção intravenosa em bolus demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperaturas até 25° C ou 12 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C)

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o modo de abrir, reconstituir e diluir elimine o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento pós-reconstituição são de responsabilidade do usuário.

#### Administração de Perfusão intravenosa

A solução para perfusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o medicamento em solução para perfusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução para perfusão de dextrose 5%, com concentração final de 1 a 20mg/ml. Após reconstituição, a solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9% demonstrou estabilidade química e física por 8 horas em temperaturas até 25°C ou 24 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C).

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o modo de abrir, reconstituir e diluir elimine o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento pós-reconstituição são de responsabilidade do usuário. As soluções constituídas do produto em solução de dextrose 5% devem ser utilizadas dentro de 30 minutos após a reconstituição.

As soluções constituídas não devem ser congeladas.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

Não congelar a solução reconstituída.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Meropenem Enexi 500 mg

674 mg de pó num frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 10 mL com rolha (rolha halobutílica cinzenta com cápsula de proteção de alumínio)

Meropenem Enexi 1 g

1348 mg de pó num frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 20 mL com rolha (rolha halobutílica cinzenta com cápsula de proteção de alumínio)

O 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

Meropenem pode ser utilizado como injeção intravenosa por bólus reconstituído com água para injetáveis esterilizada. 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 na preparação e administração da solução. A solução deve ser agitada antes de utilizar.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO Thrive Pharma Limited,  
12 Nikolay Haytov Str., fl. 5 office 19,  
1113 Sofia, Bulgaria

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

N.º de registo: 5256946 – 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável ou para perfusão,  
500 mg, frascos para injetáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5256953 – 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável ou para perfusão,  
1000 mg, frascos para injetáveis de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 29 de dezembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO