

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Áustria	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20ml
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Áustria	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g /30ml
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Bélgica	Meronem IV 500mg	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Bélgica	Meronem IV 1g	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Bulgária	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Bulgária	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Chipre	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Chipre	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
República Checa	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
República Checa	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	MERONEM	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dinamarca	MERONEM	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dinamarca	MERONEM	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Estónia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/10 ml
Estónia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/20 ml

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Meronem 500mg	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlândia	Meronem 1g	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cédex França	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cédex França	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Alemanha	Meronem 500 mg	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Alemanha	Meronem 1000 mg	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/20 ml 5 mg/ml
Grécia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grécia	Meronem	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Grécia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grécia	Meronem	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Hungria	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hungria	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Hungria	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hungria	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Islândia	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Reino Unido	Meronem 500 mg stungulyfs-/ innrennslisstofn, lausn.	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Islândia	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Reino Unido	Meronem 1 g stungulyfs- /innrennslisstofn, lausn.	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/2 ml (não comercializado)
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	250 mg/5 ml (não comercializado)
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/10 ml (não comercializado)
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/20 ml (não comercializado)

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	250 mg/100 ml (não comercializado)
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/100 ml (não comercializado)
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itália	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1 g/100 ml (não comercializado)
Letónia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem 500mg	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Letónia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem 1g	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Lituânia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/10 ml

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Lituânia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/20 ml
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Bélgica	Meronem IV 500mg	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Bélgica	Meronem IV 1g	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holanda	Meronem i.v.	250 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	No processo de ser cancelado
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holanda	Meronem i.v.	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holanda	Meronem i.v.	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Noruega	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Noruega	Meronem	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Noruega	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Noruega	Meronem	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Polónia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Polónia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Portugal	Nova AZ - Comercialização de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Pó e solvente para solução injectável	Via intramuscular	500 mg/2 ml (não comercializado)
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Romênia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Romênia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem i.v. 1g	1g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Eslováquia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Reino Unido	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espanha	Meronem I.V., 500	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml

<u>Estado-Membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>	<u>Conteúdo</u> <u>(Concentração)</u>
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espanha	Meronem I.V., 1000	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml
Suécia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suécia	Meronem	500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/ 10 ml para injeção ou concentração variável para perfusão
Suécia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suécia	Meronem	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/ 20 ml para injeção ou concentração variável para perfusão
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 500mg	500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	500 mg/20 ml
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Reino Unido	Meronem IV 1g	1 g	Pó para solução injectável ou perfusão	Via intravenosa	1g/30 ml

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MERONEM E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O meropenem é um membro da família dos antibióticos beta-lactâmicos, pertencente à classe dos carbapenemes, apresentando um largo espectro de actividade antibacteriana *in vitro* contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, agentes patogénicos aeróbios e anaeróbios, incluindo *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de largo espectro (ESBL) e beta-lactamases AMpC cromossómicas. Tal como os outros antibióticos beta-lactâmicos, este medicamento inibe a síntese da parede bacteriana mas é resistente à degradação por beta-lactamases ou cefalosporinases.

O CHMP observou que o objectivo do presente procedimento de harmonização do RCM abrange duas dosagens (500 mg e 1 g) da única forma farmacêutica intravenosa.

O CHMP avaliou várias áreas de dissonância a nível da informação sobre o medicamento relativa ao meropenem, tendo sido adoptada a Informação sobre o Medicamento (IM) revista. As principais áreas de harmonização foram as seguintes:

- Questões de qualidade

O titular da AIM submeteu uma harmonização do Módulo 3. A substância activa meropenem tri-hidrato é produzida por dois fabricantes. A Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japão) foi o originador, e a ACS Dobfar SpA (Milão, Itália) é um fabricante alternativo tanto do intermediário HECA como do meropenem tri-hidrato puro estéril. Este último fabricante encontra-se também aprovado na maioria dos EM, sendo por isso também referido na documentação harmonizada.

A informação apresentada reflecte a actualmente aprovada para a Dainippon Sumitomo Pharma e para a ACS Dobfar SpA, e inclui informação adicional e as alterações que tiveram lugar até à data.

A informação, submetida no módulo de Qualidade, relativa à estabilidade dos produtos é completada com os dados comerciais mais recentes que defendem um prazo de validade de 4 anos quando os medicamentos são conservados a uma temperatura até 30 °C.

As secções do RCM relativas aos aspectos de qualidade do dossiê, em particular as secções 6.3 e 6.4, foram também harmonizadas. O titular da AIM comprometeu-se a submeter mais dados nos prazos indicados na sua carta de compromisso datada de 23 de Julho de 2009.

- Questões de Segurança e Eficácia

Secção 4.1 – Indicações Terapêuticas

Pneumonia, incluindo pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial

O programa clínico submetido na altura do pedido original de AIM descrevia 6 estudos clínicos realizados em aproximadamente 1200 doentes, dos quais cerca de 650 foram tratados com meropenem. Estes estudos recrutaram doentes com infecções do tracto respiratório inferior (ITRI), o que nessa altura foi apropriado. O titular da AIM forneceu uma síntese dos agentes patogénicos relevantes para as ITRI, incluindo o resumo dos dados de CIM em relação aos agentes patogénicos comuns isolados de ITRI.

Apesar de se reconhecer que nem todos os doentes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) necessitam de um tratamento com um carbapeneme, o titular da AIM referiu que a restrição da indicação apenas a casos graves não é necessária, já que a gravidade é já implícita na via de administração do medicamento e outros aspectos da rotulagem. Tendo em conta toda a informação, o CHMP considerou que não existia uma necessidade obrigatória de qualificar a PAC pois não se espera

que um profissional de saúde recorra à utilização de um agente intravenoso para tratar uma PAC ligeira.

Por outro lado, tendo em consideração os agentes patogénicos a que se destina e a gravidade potencial dessas infecções, os estudos clínicos recentes, a prática clínica, o contexto microbiológico actual, as orientações internacionais e nacionais, e considerando a utilização adequada de antibióticos, o meropenem pode ser considerado como terapêutica antibacteriana apropriada em casos de pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (PAAH). Apesar de a bacteriologia da pneumonia nosocomial e da pneumonia associada a ventilador (PAV) serem semelhantes, a gravidade do estado geral dos doentes e o resultado do tratamento são suficientemente diferentes para considerar que a eficácia em casos de PAV não pode ser extrapolada a partir da eficácia na pneumonia nosocomial. Para além disso, o meropenem não foi formalmente avaliado num ensaio clínico sobre PAV. Por conseguinte, foi aceite pelo CHMP que a gravidade do estado geral dos doentes e os resultados dos tratamentos são suficientemente diferentes para impedir a extrapolação da eficácia na PAV a partir da eficácia na PAAH.

O CHMP concordou finalmente com a seguinte indicação:

Pneumonia, incluindo pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial

Deve também ter-se em conta que as considerações acerca da pneumonia são as mesmas tanto para adultos, como para crianças. No que se refere à população pediátrica, o CHMP concorda com o titular da AIM em estabelecer os “3 meses” como limite inferior de idade, mas considera que a opção de tratar crianças com menos de 3 meses de idade, incluindo recém-nascidos, deve ser mantida.

Infecções broncopulmonares na fibrose quística (FQ)

O programa clínico submetido na altura do pedido original de AIM descrevia 1 estudo clínico em 40 doentes, dos quais 27 foram tratados com meropenem. Dados deste estudo e de um estudo subsequente, realizados desde o primeiro registo em 122 doentes (dos quais 70 receberam meropenem em combinação com tobramicina), demonstram a eficácia do meropenem no tratamento de ITRI em doentes com FQ, e uma eficácia semelhante à ceftazidima em monoterapia ou em combinação com tobramicina. Foi ainda apresentado o resumo dos dados de CIM em relação aos agentes patogénicos pulmonares comuns isolados em dois estudos em que participaram doentes com FQ.

Tendo em conta dados recentes de susceptibilidade de isolados europeus produzidos por vários programas de vigilância e à luz de dados clínicos, a AstraZeneca propõe que *P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* sejam incluídas na lista de espécies que poderão ser resistentes ao meropenem. Apesar de outros fármacos serem activos contra *P. aeruginosa*, os especialistas preferem ter à sua disposição agentes que permitam ultrapassar questões relativas a reduções temporárias da susceptibilidade (i.e. rotação de antibióticos), alergia ou outras intolerâncias. A maior parte dos especialistas recomendaria a utilização de combinações de antibióticos para tratar doentes com FQ, incluindo combinações administradas por via intravenosa, oral ou por inalação. O titular da AIM discutiu as evidências de benefícios do Meronem derivadas de ensaios, dados sobre o uso compassivo em doentes nacionais e internacionais identificados e estudos comparativos. Discutiram-se também terapêuticas alternativas. A melhoria ao nível da função pulmonar após uma exacerbação pulmonar aguda na FQ é importante para a qualidade de vida e sobrevivência do doente, dado que a função pulmonar é o mais importante factor de previsão da mortalidade. Por essa razão, a melhoria ao nível da função pulmonar é o benefício principal do tratamento com meropenem. São escassos os dados adequados de ensaios clínicos para conduzir uma boa avaliação de benefícios no que respeita à FQ, apesar de dois estudos recentes que avaliaram o meropenem em combinação com tobramicina terem sido discutidos pelo titular da AIM, sendo que um deles continua a ser um dos maiores ensaios realizados sobre a FQ. Uma melhoria da função pulmonar é também evidente em doentes com FQ tratados com meropenem em dois programas de uso compassivo discutidos pelo titular da AIM.

Discutiu-se igualmente a segurança do Meronem na FQ, determinada através de ensaios, dados de uso compassivo em doentes nacionais e internacionais identificados e estudos comparativos entre

meropenem e tobramicina ou ceftazidima. O titular da AIM também pesquisou na base de dados de segurança dos doentes por casos com um historial médico de FQ. Foram identificados no total 484 eventos em 273 casos, os quais foram resumidos e discutidos pelo titular da AIM. O titular da AIM não recebeu nenhuma notificação de eventos adversos associados ao meropenem inalado ou nebulizado. Com base nos dados discutidos, o titular da AIM concluiu que o perfil de segurança observado na população de doentes com FQ é semelhante ao geral e que o meropenem é bem tolerado. Náuseas e alterações em testes da função hepática encontram-se entre os riscos mais comuns, sendo reversíveis quando a medicação é interrompida.

O CHMP considerou que os argumentos do titular da AIM eram satisfatórios, e concordou com a menção específica sobre fibrose quística na secção de indicações, logo abaixo das infecções do tracto respiratório inferior:

Infecções broncopulmonares na fibrose quística

Relativamente à população pediátrica, o CHMP concordou com o titular da AIM em estabelecer os “3 meses” como limite inferior de idade, mas considerou que a opção de tratar crianças com menos de 3 meses, incluindo recém-nascidos, deve ser mantida.

Infecções complicadas do tracto urinário (ITUc)

Até à data, realizaram-se 7 estudos promovidos pela AstraZeneca (AZ) sobre ITU. Todos estes estudos (1 referencial e 6 de suporte) foram submetidos previamente no pedido original de AIM. De acordo com os estudos da AZ, as ITU complicadas estavam associadas a anomalias estruturais e/ou funcionais, tais como a hipertrofia da próstata, hidronefrose, bexiga neurogénica, refluxo vesico-ureteral, estenose, cálculos, tumor, ITU superior ou prolapso, cateter urinário permanente, ou diagnóstico urológico concomitante ou intervenção cirúrgica. Foi também incluído o resumo dos dados de CIM.

A adequação dos carbapenemes, incluindo o meropenem, para as ITU é apoiada pelos estudos clínicos e pela experiência clínica. As orientações clínicas recomendam o uso de penemes nas ITUc sem distinção de fármacos no que respeita à eficácia e segurança. Por conseguinte, tendo em consideração os conhecimentos sobre a classe farmacológica dos penemes, o contexto microbiológico actual, a prática clínica e as recomendações clínicas, a necessidade médica de penemes em algumas situações, e considerando que o meropenem apenas deve ser utilizado em caso de suspeita de infecções bacterianas graves ou devidas a agentes patogénicos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos e susceptíveis ao meropenem, o CHMP considerou que a seguinte redacção das indicações terapêuticas do RCM era aceitável:

Infecções complicadas do tracto urinário

Deve notar-se que as considerações acerca das ITUc são as mesmas tanto para adultos, como para crianças. Relativamente à população pediátrica, o CHMP concordou com o titular da AIM em estabelecer os “3 meses” como limite inferior de idade, mas considerou que a opção de tratar crianças com menos de 3 meses, incluindo recém-nascidos, deve ser mantida.

Infecções intra-abdominais complicadas

O programa clínico submetido na altura do pedido original de AIM descrevia 5 estudos clínicos em aproximadamente 1150 doentes com infecções intra-abdominais (IIA), dos quais cerca de 580 foram tratados com meropenem. Desde o pedido original de AIM, foram realizados mais 5 estudos clínicos em aproximadamente 650 doentes (os dados relativos ao número de doentes tratados com meropenem não se encontram disponíveis). O titular da AIM também indicou os agentes patogénicos relevantes para as IIA, incluindo o resumo dos dados de CIM relativos aos agentes patogénicos de IIA comuns isolados a partir dos estudos clínicos.

O CHMP fez notar que a indicação proposta relativa a IIA complicadas está de acordo com a documentação clínica e a experiência clínica adquirida neste campo. O meropenem é referido como

um fármaco recomendado nas orientações terapêuticas e a indicação “Infecções intra-abdominais” encontra-se aprovada em todos os 29 países europeus. Consequentemente, o CHMP concordou que a redacção das indicações terapêuticas era apropriada, da seguinte forma:

Infecções intra-abdominais complicadas

As considerações relativamente às IIA são as mesmas tanto para os adultos, como para as crianças. Relativamente à população pediátrica, o CHMP concordou com o titular da AIM em estabelecer os “3 meses” como limite inferior de idade, mas considerou que a opção de tratar crianças com menos de 3 meses, incluindo recém-nascidos, deve ser mantida.

Infecções durante e após o parto

O programa clínico submetido na altura do pedido original de AIM descrevia 1 estudo clínico em aproximadamente 500 doentes com infecções obstétricas e ginecológicas, das quais cerca de 250 foram tratadas com meropenem. Dados deste estudo mostraram que o meropenem foi altamente eficaz no tratamento de infecções ginecológicas bacterianas. A eficácia clínica e bacteriológica do meropenem em monoterapia foi semelhante à terapêutica combinada com clindamicina e gentamicina. O resumo dos dados de CIM em relação aos agentes patogénicos ginecológicos comuns isolados no estudo clínico submetido no âmbito do pedido original de AIM é apresentado.

O CHMP considerou que seria artificial enfatizar algumas infecções subginecológicas visto que o nível de demonstração se limitou, em geral, a infecções ginecológicas e, especialmente, ao escrutinar subindicações específicas como episiotomia, endometrite. Por conseguinte, o CHMP considerou mais apropriado agrupar estas subindicações em termos gerais e por isso concordou com a seguinte indicação:

Infecções durante e após o parto

Fez-se notar que esta indicação foi reivindicada para adultos e crianças, mas não foi proposta qualquer recomendação quanto à posologia pediátrica pelo titular da AIM. Contudo, esta é aceite dadas as infecções ginecológicas reivindicadas.

Infecções complicadas da pele e da sua estrutura (IPEc)

O programa clínico submetido na altura do pedido original de AIM descrevia 6 estudos clínicos em aproximadamente 950 doentes com IPEc, dos quais cerca de 470 foram tratados com meropenem. Desde o pedido original de AIM, realizaram-se mais 2 estudos clínicos em aproximadamente 1050 doentes, dos quais cerca de 520 receberam meropenem.

O CHMP considerou que a documentação clínica submetida pelo titular da AIM não contribuía de forma substancial para as avaliações, dado que os estudos incluem uma mistura de infecções cutâneas extensas sem uma documentação robusta sobre celulite grave, não sendo completamente relevante do ponto de vista do interesse dos penemes. Contudo, o interesse na utilização de carbapenemes, incluindo meropenem, nas IPEc é actualmente fundamentado pela experiência clínica. Por conseguinte, tendo em consideração a actividade microbiológica dos penemes, o contexto microbiológico actual, a prática clínica e a necessidade médica de penemes em algumas situações, e considerando que o meropenem se destina apenas a utilização em casos de infecções bacterianas graves, que se suspeite ou se confirme serem provocadas por agentes patogénicos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos e susceptíveis ao meropenem, o CHMP considerou aceitável a seguinte indicação:

Infecções complicadas da pele e dos tecidos cutâneos

Fez-se notar que as considerações acerca das IPEc são as mesmas tanto para adultos, como para crianças. Relativamente à população pediátrica, o CHMP concordou com o titular da AIM em

estabelecer os “3 meses” como limite inferior de idade, mas considerou que a opção de tratar crianças com menos de 3 meses, incluindo recém-nascidos, deve ser mantida.

Meningite bacteriana aguda

O programa clínico submetido na altura do pedido original de AIM descrevia 4 estudos clínicos em aproximadamente 220 doentes com meningite, dos quais cerca de 120 foram tratados com meropenem. Os dados destes estudos mostraram que o meropenem foi eficaz no tratamento de meningite bacteriana, com uma eficácia semelhante à de cefotaxima/ceftriaxona. No pedido original de AIM foi apresentado o resumo dos dados de CIM para os agentes patogénicos comuns da meningite isolados a partir dos estudos clínicos apresentados.

Os estudos 3591IL/0065 e 3591IL/0022 incluíram apenas doentes pediátricos, mas os estudos 3591IL/0020 e 3591IL/0021 incluíram tanto doentes pediátricos, como adultos. A adequação do meropenem para o tratamento de meningites bacterianas agudas em adultos baseia-se na avaliação de adultos acima mencionada, bem como numa extrapolação de eficácia a partir do grupo muito maior de crianças com meningite também avaliadas. Esta extrapolação é considerada válida porque a fisiopatologia da meningite e a sua etiologia bacteriana são essencialmente as mesmas tanto em adultos como em crianças, conhecendo-se a relação das doses entre adultos e crianças (40 mg/kg em crianças é equivalente a uma dose unitária de 2 g em adultos).

No entanto, apesar dos dados clínicos fornecidos serem inadequados, o interesse crítico deste medicamento não deve ser negligenciado, especialmente no caso de estirpes Gram negativas resistentes produtoras de beta-lactamases de largo espectro. Considera-se actualmente que a utilização de meropenem na meningite é apoiada pela experiência clínica e é reconhecida nas orientações terapêuticas. Por conseguinte, tendo em consideração a actividade microbiológica do meropenem, o contexto microbiológico actual, a prática clínica e a necessidade médica de penemes em algumas situações, e considerando que o meropenem se destina apenas a utilização em casos de infecções bacterianas graves, que se suspeite ou se confirme serem provocadas por agentes patogénicos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos e susceptíveis ao meropenem, o CHMP considerou aceitável a indicação “meningite bacteriana aguda”.

Relativamente à população pediátrica, o CHMP concordou com o titular da AIM em estabelecer os “3 meses” como limite inferior de idade, mas considerou que a opção de tratar crianças com menos de 3 meses, incluindo recém-nascidos, deve ser mantida. O CHMP considerou que, apesar do nível de demonstração ter sido mais limitado em adultos do que em crianças, o meropenem também é uma opção adequada para tratar casos de adultos com meningite aguda.

Deste modo, o CHMP concordou com a seguinte redacção:

Meningite bacteriana aguda

Tratamento de doentes com neutropenia febril

O programa clínico submetido na altura do pedido original de AIM descrevia 2 estudos clínicos realizados em aproximadamente 470 doentes, dos quais cerca de 230 foram tratados com meropenem.

O CHMP fez notar que a indicação de neutropenia se encontra actualmente aprovada na maioria dos Estados-Membros. O interesse em utilizar meropenem enquanto tratamento empírico para neutropenia febril é fundamentado pela experiência clínica e é reconhecido nas orientações terapêuticas. Por conseguinte, tendo em consideração as bactérias envolvidas nesta situação, o contexto microbiológico actual, a prática clínica e a necessidade médica de penemes em algumas situações, e considerando que o meropenem se destina apenas a utilização em casos de infecções bacterianas graves, que se suspeite ou se confirme serem provocadas por agentes patogénicos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos e susceptíveis ao meropenem, o CHMP considerou aceitável a indicação para o “tratamento da neutropenia febril”.

Fez-se notar que as considerações são as mesmas tanto para adultos, como para crianças. Relativamente à população pediátrica, o CHMP concordou com o titular da AIM em estabelecer os “3 meses” como limite inferior de idade, mas considerou que a opção de tratar crianças com menos de 3 meses, incluindo recém-nascidos, deve ser mantida.

O CHMP concordou com a seguinte indicação harmonizada:

O Meronem pode ser utilizado na gestão de casos de doentes neutropénicos com febre que se suspeite dever-se a uma infecção bacteriana

De um ponto de vista conceptual, as combinações de antibióticos de diferentes classes podem cobrir agentes patogénicos insuspeitos, melhorar a cobertura em relação a agentes patogénicos resistentes a antibióticos, como *P. aeruginosa*, prevenir ou reduzir a resistência aos antibióticos e atingir melhores resultados clínicos e bacteriológicos. Poder-se-á igualmente ajudar a reduzir a resistência por meio da redução da transmissão horizontal de infecções tratadas de forma inadequada devidas a agentes patogénicos resistentes aos antibióticos. A decisão de usar meropenem como parte de um regime combinado será tomada por profissionais de saúde, tendo em conta as características individuais dos doentes, a infecção que se está a tratar, a flora bacteriana local predominante e os seus perfis de susceptibilidade aos antibióticos.

O perfil de segurança baseia-se principalmente em ensaios clínicos de monoterapias e o número de notificações pós-comercialização relativas a efeitos adversos em doentes a receber terapêutica dupla são reduzidos, pelo que não seria possível extrapolar a partir dos mesmos.

O CHMP considerou que não existia uma necessidade obrigatória relativamente a uma menção específica sobre estratégias de combinação no RCM, já que a prática clínica é orientada por normas orientadoras oficiais, tal como se refere na secção 4.1 do RCM:

As orientações oficiais quanto à utilização correcta de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Em resumo, o CHMP harmonizou a posologia, tanto para adultos, como para adolescentes e crianças com mais de 50 kg de peso corporal para 500 mg ou 1 g (administrados de 8 em 8 horas) e para crianças a partir dos 3 meses (e abaixo) até aos 11 anos de idade e com até 50 kg de peso corporal para uma dose de 10 ou 20 mg/kg (administrada de 8 em 8 horas) para as seguintes indicações:

- Pneumonia, incluindo pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial
- Infecções complicadas do tracto urinário
- Infecções intra-abdominais complicadas
- Infecções durante e após o parto (apenas no caso de adultos)
- Infecções complicadas da pele e dos tecidos cutâneos

Relativamente às indicações acima referidas, o CHMP, tendo em conta o perfil de segurança do fármaco, considerou que a administração por bólus intravenoso não deve exceder 1 g em adultos e 20 mg/kg em crianças. O CHMP concordou em acrescentar a seguinte menção na secção 4.2 do RCM:

Estão disponíveis dados de segurança limitados que apoiam a administração do bólus intravenoso de 2 g ou da dose pediátrica correspondente por bólus de 40 mg/kg

Relativamente às infecções broncopulmonares na fibrose quística, o CHMP concordou com a proposta do titular da AIM de um regime de dosagem que inclui a posologia de 2 g/8 h em adultos e adolescentes e crianças com mais de 50 kg de peso corporal, e 40 mg/kg de 8 em 8 horas a partir dos 3 meses (e abaixo) até aos 11 anos e com até 50 kg de peso corporal, dado que doses mais elevadas são especificamente requeridas no tratamento de infecções causadas por *Acinetobacter* ou *P. aeruginosa*. É necessário evitar doses mais reduzidas para tratar estas infecções, dado o risco de concentrações inferiores às ideais.

No que respeita à indicação de meningite bacteriana aguda, o CHMP concordou com a proposta do titular da AIM em relação a um regime de dosagem que incluía exclusivamente doses mais elevadas de 2 g a administrar de 8 em 8 horas, tanto em adultos, como em adolescentes e crianças com mais de 50 kg de peso corporal. Foi acordada uma dose de 40 mg/kg administrada de 8 em 8 horas para crianças a partir dos 3 meses (e abaixo) até aos 11 anos e com até 50 kg de peso corporal.

Não foi considerado necessário um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática e nos idosos com função renal normal ou valores de *clearance* de creatinina acima dos 50 ml/min, relativamente a todas as indicações. No que se refere à posologia em idosos, o CHMP considerou que uma idade superior a 65 anos não constitui, *per se*, um problema para a administração do medicamento, a não ser que o estado clínico e a função renal do doente se encontrem significativamente alterados.

Relativamente ao esquema posológico para adultos com insuficiência renal, o titular da AIM afirmou que os ajustes posológicos do limite superior de 1 g para 2 g não tinham sido estudados, mas são amplamente utilizados na prática clínica.

A recomendação do titular da AIM para a administração durante 15 a 30 minutos baseia-se nas recomendações de dosagem utilizadas nos estudos de eficácia conduzidos para apoiar o registo do meropenem.

Secção 4.3 - Contra-indicações

O CHMP concordou com a inclusão da seguinte informação adicionada pelo titular da AIM na secção 4.3 do RCM, sobre a hipersensibilidade a qualquer outro agente antibacteriano da família dos carbapenemes e hipersensibilidade grave (p. ex. reacção anafiláctica, reacção cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (p. ex. penicilinas ou cefalosporinas).

Hipersensibilidade a qualquer outro agente antibacteriano da família dos carbapenemes. Hipersensibilidade grave (p. ex. reacção anafiláctica, reacção cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (p. ex. penicilinas ou cefalosporinas).

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP fez notar que o perfil de segurança do meropenem é bem conhecido e que a hipersensibilidade, incluindo reacções graves, é considerada típica da classe dos carbapenemes. Tendo este facto em consideração, a secção 4.4 foi revista com alterações aos parágrafos sobre a hipersensibilidade e o sistema gastrointestinal.

O CHMP propôs manter a informação sobre convulsões e reacções hepáticas, pois esta menção garante a atenção dos prescritores para a necessidade de uma utilização cuidadosa de meropenem, que tenha em conta ambos os eventos adversos.

O CHMP considerou que a informação submetida pelo titular da AIM era insuficiente e não era suficientemente convincente para permitir a eliminação da monitorização do tratamento devido a toxicidade hepática.

Secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O CHMP considerou que não se espera que a administração concomitante de probenecida e meropenem tenha consequências clínicas, face ao aumento limitado. O CHMP concordou que o ácido valpróico deve ser evitado durante o tratamento com Meronem. Por fim, no que respeita à potencial interacção com anticoagulantes, o CHMP mantém a sua posição de que os efeitos dos anticoagulantes orais podem ser aumentados quando utilizados concomitantemente com antibióticos.

Secção 4.6 - Gravidez e aleitamento

O CHMP concordou com a actualização do texto harmonizado proposto para as secções Gravidez e aleitamento, na secção 4.6, que está de acordo com a norma orientadora relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento “*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation* (EMA/CHMP/203927/2005, Julho de 2008)”.

Secção 4.7 - Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados disponíveis, mas não se espera que o Meronem afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

O CHMP concordou com a menção proposta pelo titular da AIM.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O CHMP fez notar que os dados dos estudos ou revisões fornecidos pelo titular da AIM dão conta de alguns casos de convulsões com meropenem. Por conseguinte, dado que esta reacção é considerada relevante para a classe dos carbapenemes e existe um texto incluído na Secção 4.4 do RCM de outros carbapenemes, o CHMP concordou com a seguinte menção a incluir na Secção 4.4 do RCM do Meronem:

Foram notificados casos pouco frequentes de convulsões durante o tratamento com carbapenemes, incluindo o meropenem (ver secção 4.8).

Por conseguinte, o CHMP concordou que as duas RAM “creatinina sanguínea aumentada” e “ureia sanguínea aumentada” deviam ser incluídas no RCM harmonizado do Meronem como “RAM pouco frequentes”.

Secção 4.9 - Sobredosagem

O CHMP concordou que a sobredosagem intencional com Meronem é pouco provável, embora a sobredosagem não intencional possa ocorrer, particularmente em doentes com insuficiência renal. Em indivíduos com função renal normal, irá ocorrer a rápida eliminação renal. A hemodiálise irá remover o Meronem e o seu metabolito.

Secção 5.1 - Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP fez notar que os próprios Estados-Membros da UE não consideraram necessário o estabelecimento de concentrações críticas CLSI para além das concentrações críticas EUCAST. Por conseguinte, o CHMP considerou por unanimidade que não há lugar para as concentrações críticas CLSI logo que as concentrações críticas EUCAST se encontrem disponíveis. Por esse motivo, o parágrafo sobre CLSI foi apagado e apenas a informação relativa a EUCAST foi especificada para este RCM harmonizado da UE.

Efectuaram-se também revisões a nível do quadro do espectro antibacteriano.

Por fim, foram revistas as “Espécies relativamente às quais a resistência adquirida pode constituir um problema” e os “Organismos com resistência intrínseca”.

Secção 5.2 - Propriedades farmacocinéticas

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para esta secção e considerou-a aceitável. Em particular, foi avaliada a subsecção específica relativa a recém-nascidos. O CHMP adoptou um texto harmonizado para esta secção.

Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica

O CHMP considerou que o meropenem tem uma toxicidade aguda relativamente baixa, ainda que tenham sido observados efeitos nos rins em ratinhos a 2200 mg/kg, em cães a 2000 mg/kg e em macacos a 500 mg/kg. O CHMP concordou com as modificações adicionais nesta secção do RCM, com a menção dos efeitos sobre os rins em ratinhos, cães e macacos. Modificações adicionais que referem os efeitos sobre o SNC em roedores foram também acrescentadas à secção 5.3 do RCM.

Secção 6.1 - Lista dos excipientes

Com base nos dados de qualidade submetidos, o CHMP concordou que o carbonato de sódio anidro é o único ingrediente inactivo do medicamento. Este foi acrescentado para auxiliar a dissolução do fármaco em bruto, ao aumentar o nível de pH da solução acima do valor de pKa do grupo carboxilo do meropenem.

Secção 6.2 - Incompatibilidades

Com base nos dados de qualidade submetidos, o CHMP concordou que este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, com excepção dos referidos na secção 6.6.

Secção 6.3 – Prazo de validade

Os dados submetidos no módulo de Qualidade relativos à estabilidade dos medicamentos são completados com os dados comerciais mais recentes, os quais sustentam o prazo de validade de 4 anos quando os medicamentos são conservados a uma temperatura até 30 °C. O CHMP concordou que se deve verificar uma “utilização imediata” das soluções reconstituídas, especialmente dado que ocorre a degradação muito rápida da glucose 5 %. Deste modo, indica-se na secção 6.3 do RCM que as soluções reconstituídas têm de ser usadas no prazo de 1 hora (este inclui a preparação da solução reconstituída e a duração da injeção intravenosa ou perfusão da solução reconstituída).

Secção 6.4 - Precauções especiais de conservação

Com base nos dados de Qualidade submetidos, o CHMP concluiu que o medicamento não deve ser conservado acima dos 30 °C e que a solução reconstituída não deve ser congelada.

Secção 6.5 - Natureza e conteúdo do recipiente

Com base nos dados de Qualidade submetidos, o CHMP reviu o texto desta secção e declarou que o medicamento é apresentado em embalagens com 1 ou 10 frascos e que é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Secção 6.6 - Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Com base nos dados de qualidade submetidos, o CHMP concluiu que o meropenem a ser utilizado para injeção intravenosa em bólus deve ser reconstituído com água estéril para injectáveis e que para perfusão intravenosa os frascos de meropenem podem ser directamente reconstituídos com soluções para perfusão de cloreto de sódio a 0,9 % ou glucose a 5 %.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

O CHMP,

- considerando que o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- considerando que o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

recomendou a alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III relativamente ao Meronem e denominações associadas (ver Anexo I). As condições para a Autorização de Introdução no Mercado são estipuladas no Anexo IV.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: Este RCM, Rotulagem e Folheto Informativo é a versão válida à data da Decisão da Comissão

Após a Decisão da Comissão as Autoridades Competentes dos Estados Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar a informação do produto se necessário. Portanto, este RCM Rotulagem e Folheto Informativo podem não representar necessariamente o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Meropenem 500 mg pó para solução injectável ou perfusão
Meropenem 1 g pó para solução injectável ou perfusão

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meropenem 500 mg

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

Meropenem 1 g

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

Excipientes:

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 1 g contém 208 mg de carbonato de sódio, que equivale aproximadamente a 4,0 mEq de sódio (aproximadamente 90 mg).

Para lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável ou perfusão.

Pó branco a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

- Pneumonia, incluindo pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial
- Infecções broncopulmonares na fibrose quística
- 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 pode ser utilizado na abordagem de doentes neutropénicos com febre com suspeita de se encontrar associada a infecção bacteriana.

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

4.2 Posologia e modo de administração

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 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 infecções, tais como infecções nosocomiais devidas a *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp.

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

Adultos e adolescentes

Infecção	Dose a ser administrada a cada 8 horas
Pneumonia, incluindo pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial	500 mg ou 1 g
Infecções broncopulmonares na fibrose quística	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
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 aplicação destes ajustes de dose para a dose unitária de 2 g.

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose (baseada no intervalo de dose “unitário” de 500 mg ou 1 g ou 2 g, ver tabela em baixo)	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 óptima 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:

Infecção	Dose a ser administrada a cada 8 horas
Pneumonia, incluindo pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial	10 ou 20 mg/kg
Infecções broncopulmonares na fibrose quística	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
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.

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 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.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Hipersensibilidade a qualquer outro medicamento antibacteriano carbapenemo.

Hipersensibilidade grave (por exemplo reacção anafiláctica, reacção cutânea grave) a qualquer um dos tipos de medicamentos antibacterianos beta-lactâmicos (por exemplo, penicilina ou cefalosporinas).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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 carbapenemos.

Como com todos os antibióticos beta-lactâmicos, foram reportadas reacções 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 reacções de hipersensibilidade prévias a antibióticos beta-lactâmicos.

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

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 *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam a peristalse.

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

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).

Pode desenvolver-se um teste Coombs positivo directo ou indirecto durante o tratamento com meropenem.

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

Meronem contém sódio.

Meronem 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.

Meronem 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.

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 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 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 anti-coagulantes. 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.

4.6 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 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.

Aleitamento

Desconhece-se se meropenem é excretado no leite materno humano. Meropenem é detectável em concentrações muito baixas no leite materno animal. A decisão deverá ser a de descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster a terapêutica com meropenem, tendo em consideração o benefício da terapêutica para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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/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%).

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

Na tabela abaixo todas as reacções 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 $<1/1.000$), 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 estão apresentados ordenados por diminuição da gravidade.

Tabela 1

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeito indesejável
Infecções e Infestações	Pouco frequente	candidíase oral e vaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	trombocitemia
	Pouco frequente	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Desconhecido	agranulocitose, anemia hemolítica

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeito indesejável
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	angioedema, anafilaxia (ver secção 4.3 e 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Frequente	cefaleias
	Desconhecido	parestesias
	Raro	convulsões (ver secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	Frequente	diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal
	Desconhecido	colite associada a antibióticos (ver secção 4.4)
Afecções hepatobiliares	Frequente	transaminases aumentadas, fosfatase alcalina no sangue aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada
	Muito raro	bilirrubina no sangue aumentada
Alterações dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	erupção cutânea, prurido
	Pouco frequente	urticária
	Desconhecido	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	aumento da creatinina no sangue, ureia no sangue aumentada
Alterações gerais e no local de administração	Frequente	inflamação, dor
	Pouco frequente	tromboflebite
	Desconhecido	dor no local de injeção

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 eliminação renal rápida.

A hemodiálise removerá meropenem e o seu metabolito.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de acção

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 (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 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, aminoglicosidos, macrólidos e tetraciclina. 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 (2009-06-05, v 3.1)

Organismo	Sensível (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Outros streptococos	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ e <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Anaeróbios Gram-positivo	≤ 2	> 8
Anaeróbios Gram-negativo	≤ 2	> 8
Limites para espécies não comuns ⁵	≤ 2	> 8

¹ Os limites de sensibilidade de meropenem para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* na meningite são de 0,25/1 mg/l

² Estirpes com valores de CIM superiores aos limites S/I são raras, ou ainda não foram notificadas. A identificação e os testes de sensibilidade antimicrobiana relativamente a qualquer um deste tipo de isolados devem ser repetidos, e se o resultado for confirmado, o isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Enquanto não existir evidência relativamente à resposta clínica dos isolados confirmados com CIM superior ao actual limite de sensibilidade (em itálico), deverão ser notificados como resistentes.

³ A sensibilidade do estafilococos ao meropenem é inferida pela sensibilidade à metilina.

⁴ Limites de sensibilidade de Meropenem para a *Neisseria meningitidis* dizem respeito à meningite apenas.

⁵ Limites de sensibilidade para espécies não comuns têm sido determinados sobretudo com base em dados de PK/PD, e são independentes da distribuição das CIMs de espécies específicas. São utilizados para espécies não mencionadas na tabela e rodapés.

-- = Testes de sensibilidade não recomendados, uma vez que a espécie não é um bom alvo para a terapêutica com o medicamento.

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente, e com o tempo, para espécies seleccionadas, 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 patógenos listados deriva da experiência clínica e das recomendações terapêuticas.

Espécies geralmente sensíveis

Aeróbios Gram-positivo

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (sensível à meticilina)[‡]

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

Streptococcus agalactiae (Grupo B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aeróbios Gram-negativo

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaeróbios Gram-positivo

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Anaeróbios Gram-positivo

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^{s†}

Aeróbios Gram-negativo

Espécies de *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismos inerentemente resistentes

Aeróbios Gram-negativo

Stenotrophomonas maltophilia

Espécies de *Legionella*

Outros micro-organismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^s Espécies que mostram sensibilidade intermédia natural

^ε Todos os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes ao meropenem

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

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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, bÍlis, líquido cefalorraquidiano, tecidos ginecológicos, pele, fÁscia, mÚsculos e exsudados peritoneais.

Metabolismo

Meropenem é metabolizado por hidrólise do anel beta-lactâmico, gerando um metabolito microbiologicamente 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 >80 ml/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 mostrou qualquer 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.

Pediatria

A farmacocinética em bebés e crianças com infecção, com doses de 10, 20 e 40 mg/kg, mostrou valores de $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos efectuados 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 DL_{50} 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 efectuados em ratos até 750 mg/kg, e em macacos até 360 mg/kg.

Não existe nenhuma evidência aumentada de abortos com 500 mg/kg num estudo preliminar com macacos.

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 dos excipientes

Meropenem 500 mg: carbonato de sódio anidro

Meropenem 1 g: carbonato de sódio anidro

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após reconstituição:

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Não congelar a solução reconstituída.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Meropenem 500 mg

674 mg de pó num frasco de vidro Tipo I de 20 mL com rolha (rolha halobutílica cinzenta com cápsula de protecção de alumínio)

Meropenem 1 g

1348 mg de pó num frasco de vidro Tipo I de 30 mL com rolha (rolha halobutílica cinzenta com cápsula de protecção de alumínio)

O medicamento é fornecido em embalagens de 1 ou 10 frascos.

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 injectáveis esterilizada.

Perfusão

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

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 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

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Meropenem 500 mg pó para solução injectável e perfusão
Meropenem 1 g pó para solução injectável

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

meropenem

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco contém meropenem tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropenem anidro.
Cada frasco contém meropenem tri-hidratado equivalente a 1 g de meropenem anidro.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Carbonato de sódio anidro. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injectável ou perfusão.
1 frasco
[10 frascos]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa.
Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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

Não congelar a solução reconstituída.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO (FRASCO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Meropenem 500 mg pó para solução injectável e perfusão
Meropenem 1 g pó para solução injectável

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

meropenem

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Meropenem tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropenem anidro.
Meropenem tri-hidratado equivalente a 1 g de meropenem anidro.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Carbonato de sódio anidro. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injectável ou perfusão.
1 frasco
[10 frascos]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Após reconstituição: Utilizar dentro de uma hora. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Meronem 500 mg pó para solução injectável e perfusão
Meronem 1 g pó para solução injectável

meropenem

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou enfermeiro.

Neste folheto:

1. O que é Meronem e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Meronem
3. Como utilizar Meronem
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Meronem
6. Outras informações

1. O QUE É MERONEM E PARA QUE É UTILIZADO

Meronem pertence a um grupo de medicamentos chamados de antibióticos carbapenemos. Este actua matando bactérias, que podem causar infecções graves.

- Infecções que afectam os pulmões (pneumonia)
- Infecções dos pulmões e brônquios em doentes que sofrem de fibrose quística
- Infecções complicadas do sistema urinário
- Infecções complicadas no abdómen
- Infecções contraídas durante ou após o parto
- Infecções complicadas da pele e tecidos moles
- Infecções bacterianas agudas do cérebro (meningite)

Meronem também pode ser usado no tratamento de doentes com neutropénia e que têm febre que se suspeita ser devida a infecção bacteriana.

2. ANTES DE UTILIZAR MERONEM

Não utilize Meronem

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao meropenem ou qualquer outro componente de Meronem (listado na secção 6 Outras informações).
- Se tem alergia (hipersensibilidade) a outros antibióticos tais como penicilina, cefalosporina, ou carbapenemos, pois pode também ser alérgico ao meropenem.

Tome especial cuidado com Meronem

Verifique com o seu médico antes de utilizar Meronem:

- Se tem problemas de saúde, tais como problemas de fígado ou rins.
- Se teve diarreia grave após tomar outros antibióticos.

Pode apresentar um teste positivo (teste de Coombs) que indica a presença de anticorpos que podem destruir os glóbulos vermelhos. O seu médico irá discutir isto consigo.

Caso tenha dúvidas sobre se alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Meronem.

Ao utilizar outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, ou produtos à base de plantas.

Isto, porque Meronem pode afectar a forma como outros medicamentos actuam e alguns medicamentos podem ter um efeito em Meronem.

Particularmente, informe o seu médico ou enfermeiro se está a tomar qualquer um dos medicamentos seguintes:

- Probenecid (utilizado para tratar a gota)
- Valproato de sódio (utilizado para tratar a epilepsia). Meronem não deve ser utilizado pois pode diminuir o efeito do valproato de sódio.

Gravidez e aleitamento

É importante informar o seu médico se estiver grávida ou tiver planos para engravidar antes de lhe ser administrado meropenem. É preferível evitar o uso de meropenem durante a gravidez. O seu médico irá decidir se deve ou não utilizar meropenem.

É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar antes de lhe ser administrado meropenem. Pequenas quantidades deste medicamento podem passar para o leite materno e podem afectar o bebé. Portanto, o seu médico irá decidir se deve ou não utilizar meropenem durante a amamentação.

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos relativos à condução de veículos e utilização de máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Meronem

Meronem contém sódio.

Meronem 500 mg: Este medicamento contém aproximadamente 2,0 mEq de sódio por dose de 500 mg que deverá ter sido em consideração em doentes com dieta restritiva em sódio.

Meronem 1 g: Este medicamento contém aproximadamente 4,0 mEq de sódio por dose de 1 g que deverá ter sido em consideração em doentes com dieta restritiva em sódio.

Se tem alguma condição que necessite de monitorização da ingestão de sódio, informe por favor o seu médico ou enfermeiro.

3. COMO UTILIZAR MERONEM

Adultos

- A dose depende do tipo de infecção que tenha, da localização da infecção no corpo e da gravidade da infecção. O seu médico irá decidir a dose de que necessita.
- A dose para adultos é habitualmente entre 500 mg (miligramas) e 2 g (gramas). Irá normalmente receber uma dose a cada 8 horas. No entanto, poderá receber uma dose com menos frequência se os seus rins não funcionarem muito bem.

Crianças e adolescentes

- A dose para crianças com idade superior a 3 meses e até 12 anos de idade é decidida utilizando-se a idade e o peso da criança. A dose habitual é entre 10 mg e 40 mg de Meronem por cada

quilograma (kg) de peso da criança. Uma dose é normalmente administrada a cada 8 horas. A crianças com peso superior a 50 kg será administrada a dose de adulto.

- Meronem ser-lhe-á administrado como uma injeção ou perfusão numa veia grande.
- Normalmente, será o seu médico ou enfermeiro a administrar-lhe Meronem.
- Contudo, alguns doentes, pais ou prestadores de cuidados são treinados para administrar Meronem em casa. Instruções para o fazer são fornecidas neste folheto (na secção chamada “Instruções para administrar Meronem em casa a si próprio ou a outra pessoa”). Utilize sempre Meronem exactamente de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.
- A sua injeção não deve ser misturada com, ou adicionada, a soluções que contenham outros medicamentos.
- A injeção dura aproximadamente 5 minutos, ou entre 15 a 30 minutos. O seu médico irá indicar-lhe como Meronem deve ser administrado.
- Deverá normalmente administrar as suas injeções à mesma hora, a cada dia.

Se utilizar mais Meronem do que deveria

Se acidentalmente utilizar mais que a dose prescrita, contacte imediatamente o seu médico ou o hospital mais próximo.

Se se esquecer de tomar Meronem

Se se esquecer de fazer uma injeção, deverá administrá-la tão cedo quanto possível. Contudo, se estiver próximo do momento em que tomaria a próxima injeção, não administre a injeção em falta. Não tome uma dose dupla (duas injeções ao mesmo tempo) para compensar a injeção de que se esqueceu.

Se parar de utilizar Meronem

Não pare de utilizar Meronem enquanto o seu médico não lhe disser para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Meronem pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários possíveis listada abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

muito frequentes (afectam mais do que 1 utilizador em 10)

frequentes (afectam entre 1 a 10 utilizadores em 100)

pouco frequentes (afectam entre 1 a 10 utilizadores em 1000)

raros (afectam entre 1 a 10 utilizadores em 10 000)

muito raros (afectam menos do que 1 utilizador em 10 000)

desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis, mas são raros ou muitos raros)..

Reacções alérgicas graves

Se tiver uma reacção alérgica grave, **pare de utilizar Meronem e contacte um médico**

imediatamente. Pode necessitar de tratamento médico urgente. Os sinais incluem um rápido início de:

- erupção cutânea grave, comichão ou manchas na pele.
- Inchaço da face, lábios, língua ou outras partes do corpo.
- Falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar.

Danos nos glóbulos vermelhos (desconhecido)

Os sinais incluem:

- Ficar com falta de ar quando não está à espera.
- Urina vermelha ou castanha.

Se detectar algum dos sinais acima mencionados, **contacte um médico imediatamente.**

Outros efeitos secundários possíveis:

Frequentes

- Dor abdominal (estômago).
- Má disposição (náuseas).
- Vômitos.
- Diarreia.
- Dores de cabeça.
- Erupção da pele, comichão na pele.
- Dor e inflamação.
- Número aumentado de plaquetas no seu sangue (detectado numa análise ao sangue).
- Alterações nas análises ao sangue, incluindo análises que mostram como o seu fígado está a funcionar.

Pouco frequentes

- Alterações no seu sangue. Estes incluem número reduzido de plaquetas (o que origina nódoas negras mais facilmente), aumento do número de alguns glóbulos brancos, diminuição do número de outros glóbulos brancos e aumento da quantidade de uma substância chamada “bilirrubina”. O seu médico poderá fazer análises ao sangue periodicamente.
- Alterações nas análises ao sangue, incluindo análises que mostram como é que os seus rins estão a funcionar.
- Sensação de formigueiro (sensação de picadas de agulhas).
- Infecções na boca ou vagina que são provocadas por fungos (candidíase).

Raros

- Ataques (convulsões).

Outros efeitos secundários possíveis de frequência desconhecida

- Inflamação do intestino com diarreia.
- Veias doridas onde o Meronem é injectado.
- Outras alterações no seu sangue. Os sintomas incluem infecções frequentes, temperatura elevada e garganta inflamada. O seu médico poderá fazer análises ao sangue periodicamente.
- Início rápido de erupção cutânea grave ou bolhas ou descamação da pele. Pode estar associado a febre elevada e dores nas articulações.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou enfermeiro.

5. COMO CONSERVAR MERONEM

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Meronem após o prazo de validade impresso no recipiente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

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

Não congelar a solução reconstituída.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Meronem

Cada frasco contém meropenem trihidratado equivalente a 500 mg de meropenem anidro.

Cada frasco contém meropenem trihidratado equivalente a 1 g de meropenem anidro.

O outro componente é carbonato de sódio anidro.

Qual o aspecto de Meronem e conteúdo da embalagem

- Meronem é um pó branco a amarelo pálido, que é preparado como uma solução para injeção ou perfusão. As embalagens contêm 1 ou 10 frascos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria: Optinem

Bélgica: Meronem IV

Bulgária: Meronem

Chipre: MERONEM

República Checa: MERONEM

Dinamarca: MERONEM

Estónia: Meronem

Finlândia: Meronem

França: MERONEM

Alemanha: Meronem

Grécia: Meronem

Hungria: Meronem

Islândia: Meronem

Irlanda: Meronem IV

Itália: MERREM

Letónia: Meronem

Lituânia: Meronem IV

Luxemburgo: Meronem IV

Malta: Meronem IV

Holanda: Meronem i.v.

Noruega: Meronem

Polónia: Meronem

Portugal: Meronem

Roménia: Meronem i.v.

Eslováquia: Meronem 500mg i.v.

Eslovénia: Meronem

Espanha: Meronem I.V.

Suécia: Meronem

Reino Unido: Meronem IV

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Educação médica / aconselhamento

Os antibióticos são utilizados para tratar infecções causadas por bactérias. Estes não têm efeito contra infecções causadas por vírus.

Por vezes uma infecção causada por bactérias não responde ao tratamento com um antibiótico. Uma das razões mais comuns para isto acontecer é porque as bactérias que causam a infecção são resistentes ao antibiótico que está a ser tomado. Isto significa que elas podem sobreviver e até se multiplicar apesar do antibiótico.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos por muitas razões. A utilização cuidadosa dos antibióticos pode ajudar a reduzir as hipóteses das bactérias se tornarem resistentes a eles.

Quando o seu médico prescreve um tratamento de um antibiótico é destinada a tratar apenas a sua doença actual. Prestar atenção aos conselhos seguintes ajudará a prevenir o aparecimento de bactérias resistentes que podem impedir a eficácia do antibiótico.

- 1 É muito importante tomar os antibióticos na dose certa, na altura certa e durante o número de dias indicado. Leia as instruções do folheto e se não entender alguma coisa, peça ao seu médico ou farmacêutico para lhe explicarem.
- 2 Não tome um antibiótico a não ser que tenha sido receitado especificamente para si e só deve utilizá-lo para tratar a infecção para a qual foi prescrito.
- 3 Não deve tomar antibióticos que foram prescritos para outras pessoas, mesmo se eles tiveram uma infecção semelhante à sua.
- 4 Não deve dar a outras pessoas antibióticos que foram prescritos para si.
- 5 Se sobrar algum antibiótico após ter tomado o tratamento conforme indicado pelo seu médico, deve levar o medicamento restante a uma farmácia para ser eliminado correctamente.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Instruções para administrar Meronem a si próprio ou a outra pessoa em casa

Alguns doentes, pais e prestadores de cuidados de saúde são treinados para administrar Meronem em casa.

Aviso – Deverá apenas administrar este medicamento a si próprio ou a outra pessoa em casa após um médico ou enfermeiro o treinar.

- Este medicamento deve ser misturado com outro líquido (o solvente). O seu médico irá informá-lo sobre qual a quantidade de solvente a ser utilizado.
- Utilize este medicamento logo após ser preparado. Não congele.

Como preparar este medicamento

1. Lave as suas mãos e seque-as muito bem. Prepare uma zona de trabalho limpa.
2. Retire o frasco de Meronem da embalagem. Verifique o frasco e a data de validade. Verifique se o frasco está intacto e se não está danificado.
3. Retire a tampa colorida e limpe a borracha cinzenta com uma compressa com álcool. Aguarde que a borracha seque.
4. Coloque uma nova agulha esterilizada numa seringa nova esterilizada, sem tocar nas extremidades.
5. Retire a quantidade recomendada de “Água para Injectáveis” estéril para a seringa. A quantidade de líquido de que necessita está referida na tabela abaixo:

Dose de Meronem	Quantidade de “Água para Injectáveis” necessária para a diluição
500 mg (miligramas)	10 ml (mililitros)
1 g (grama)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Por favor note: Se lhe foi receitada uma dose superior a 1 g de Meronem irá necessitar de mais que um frasco de Meronem. Pode então retirar o líquido dos frascos para uma seringa.

6. Insira a agulha da seringa através do centro da borracha cinzenta e injecte a quantidade recomendada de Água para Injectáveis no frasco ou frascos de Meronem.
7. Remova a agulha do frasco e agite muito bem o frasco durante aproximadamente 5 segundos, ou até todo o pó estar dissolvido. Limpe a borracha cinzenta mais uma vez com uma nova compressa com álcool, e deixe a borracha secar.
8. Empurre o êmbolo da seringa completamente para dentro da seringa, insira novamente a agulha através da borracha cinzenta. Deve segurar ambos, a seringa e o frasco, e virar o frasco ao contrário.
9. Mantendo a pontada agulha no líquido, puxe de volta o êmbolo e retire o líquido do frasco para a seringa.
10. Remova a agulha e a seringa do frasco, e coloque o frasco vazio num local seguro.
11. Segure a seringa direita, com a ponta da agulha virada para cima. Bata levemente na seringa para que quaisquer bolhas no líquido subam até ao topo da seringa.
12. Remova qualquer ar da seringa empurrando levemente o êmbolo até o ar sair.

13. Se está a utilizar Meronem em casa, elimine qualquer agulha e linha de perfusão que tenha utilizado de forma adequada. Se o seu médico decidir parar o tratamento, deite fora de forma adequada o Meronem não utilizado.

Administrar a injeção

Pode administrar este medicamento através tanto de uma cânula pequena ou Venflon, como através de um acesso ou linha intravenosa centrais.

Administrar Meronem através de uma cânula pequena ou Venflon

1. Remova a agulha da seringa e deite fora a agulha cuidadosamente para o seu recipiente de agulhas.
2. Limpe a extremidade da cânula pequena ou Venflon com uma compressa de álcool e deixe secar. Abra a tampa da cânula e introduza a seringa.
3. Lentamente empurre o êmbolo da seringa e administre o antibiótico de forma constante durante cerca de 5 minutos.
4. Uma vez terminada a administração do antibiótico, e a seringa vazia, remova a seringa e limpe o acesso intravascular, como recomendado pelo seu médico ou enfermeiro.
5. Feche a tampa da cânula e cuidadosamente coloque a seringa no seu recipiente de agulhas.

Administrar Meronem através de um acesso ou uma linha intravenosa central

1. Remova a tampado acesso, limpe a extremidade da linha com uma compressa de álcool e deixe secar.
2. Introduza a seringa e devagar empurre o êmbolo da seringa, e administre o antibiótico de forma constante durante cerca de 5 minutos.
3. Uma vez terminada a administração do antibiótico, , remova a seringa e limpe o acesso intravascular, como recomendado pelo seu médico ou enfermeiro.
4. Coloque uma tampa nova na linha intravascular central e cuidadosamente coloque a seringa no seu recipiente de agulhas.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte dos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado:

O titular da AIM compromete-se a executar uma série de medidas relativas à qualidade, no que respeita à substância activa e ao medicamento, e a submeter, no prazo especificado, os dados enumerados na carta de compromisso. Quando as informações resultarem numa alteração, será enviado um pedido de alteração ao Estado-Membro de Referência.