



ΕΤΑΙΡΕΙΑ: PHARMATHEN

ΚΩΔ.: 2813302/4

ΠΡΟΪΟΝ: Meronia 500mg Dafra LEAFLET

ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ: 170 X 690 mm

ΧΡΩΜΑΤΑ: black

ΕΚΔΟΣΗ:1η

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: 17/03/2016

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΧΑΡΤΙ : 50gr
ΔΙΠΛΩΜΕΝΕΣ 170 x 28 mm



225

By signing and approving this print proof I confirm that
no further changes have been made on the original
document from our side and I wish this material
to be printed as it was provided to me

For your approval please sign here

Name / Date:

Patient information leaflet

Meronia® IV

500 mg

Powder for IV solution for injection or infusion

1. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Meronia® 500 mg/vial, powder for 20 ml solution for injection or infusion. Each vial contains 500 mg Meropenem (as trihydrate). Pack of 1 vial containing 500 mg Meropenem. A patient information leaflet is also included in the pack.

2. PHARMACEUTICAL FORM

Meronia® 500 mg/vial, powder for solution for injection or infusion. Colourless glass vials, closed with rubber closures and sealed with aluminium caps containing a white to light yellow crystalline powder.

Other pharmaceutical dosage forms:

Meronia® 1g/vial, powder for solution for injection or infusion

3. CLINICAL PROPERTIES

3.1 Therapeutic indications

Meronia® is a powder for injection for intravenous use (into a large vein) containing 500 mg of Meropenem. Each injection contains an inactive ingredient. This is sodium carbonate.

Meronia® is used to treat infections which may occur in the lower respiratory tract; urinary tract; intra-abdominal, gynecologic, complicated skin and skin structure infections; bacterial meningitis and bacterial septicemia. It is also given to certain patients who have a low resistance to infection and in whom the site of infection may not be known.

3.2 Posology and method of administration

Meropenem can be given as an intravenous bolus injection over approximately 5 minutes or by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes.

Adults

The exact dose you are given will be decided by your doctor. It will vary depending on the type of infection that you have, where the infection is in the body and the severity of the infection. The dose for adults is usually 500 mg to 1 gram given every 8 hours. For meningitis (infection of the brain), and for lung infections associated with cystic fibrosis, the dose is usually 2 grams given every 8 hours. The dose of Meronia® may need to be reduced, if your kidneys are not working properly. The exact dose that you will be given in this case will be decided by your doctor. No dosage adjustment is required for elderly patients with normal renal function or creatinine clearance values above 50 ml/min.

Adults with impaired renal / hepatic function

Meropenem is cleared by hemodialysis; if continued treatment with Meropenem is necessary, it is recommended that the unit dose (based on the type and severity of infection) is administered at the completion of the hemodialysis procedure to restore therapeutically effective plasma concentrations. There is no experience with the use of Meronia® in patients under peritoneal dialysis. In case of impaired renal function, dosage should be reduced if patients have a creatinine clearance <= 50 ml/min, as scheduled below:

Creatinine clearance	Dose (based on unit doses of 500 mg or 1g)	Frequency
26 - 50 ml/min	one unit dose	every 12 hours
10 - 25 ml/min	one-half unit dose	every 12 hours
<10 ml/min	one-half unit dose	every 24 hours

No dosage adjustments are necessary in patients with impaired hepatic function. Patients with pre-existing liver disorders should have their liver function monitored during treatment with Meropenem.

Children

The dose for children is decided using the age and the weight of the child. For children over 3 months and up to 12 years of age the usual dose range is 10 to 20 mg of Meronia® for each kilogram of body weight given every 8 hours, depending on the type and severity of infection. In children over 50 kg weight, adult dosage is used. For meningitis and for lung infections associated with cystic fibrosis, the dose is usually up to 40 mg of Meronia® for each kilogram of body weight given every 8 hours.

3.3 Contraindications

Do not use Meronia®; if you are allergic (hypersensitive) to Meropenem or any of the other ingredient(s) of Meronia®. Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported in patients receiving treatment with ß-lactam antibiotics. These reactions are more likely to occur in individuals with a history of sensitivity to multiple allergens or with penicillin hypersensitivity. Meropenem is not recommended for use in infants under 3 months old.

3.4 Special warnings and precautions for use

Take special care with Meronia®. Before treatment with Meronia®, tell your doctor if you have previously had an allergic reaction to any other antibiotic including penicillins, beta-lactams, other carbapenems or cephalosporins; if you are, or suspect that you may be pregnant; if you are breastfeeding; if you have any other health problems and in particular if you have any problems with your liver or kidneys; if you have suffered severe diarrhea as a result of taking other antibiotics or if have a history of gastro-intestinal complaints, particularly colitis. Pseudomembranous colitis has been described with many antibiotics, including Meropenem. It is important to consider this diagnosis in patients developing diarrhea associated with the use of antibiotics. Efficacy and tolerability in infants under 3 months old have not been established; therefore, Meropenem is not recommended for use below this age. There is no experience in children with altered hepatic or renal function.

3.5 Interactions with other medicinal products

Please tell your doctor if you are taking probenidic or valproic acid. Probenidic competes with Meropenem for active tubular secretion and thus inhibits the renal excretion of Meropenem, therefore increasing the elimination half life and plasma concentration of Meropenem. Meropenem may reduce the serum levels of valproic acid.

3.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore, the safety of Meronia® in human pregnancy has not been evaluated. Meropenem is detected in animal breast milk, however, it is not known whether it is excreted in human milk. Meropenem should not be used during pregnancy/probenidic unless, in the doctor's opinion, the potential benefits justify the potential risks to the foetus/baby.

3.7 Effects on ability to drive and use other machines

It is not expected that Meronia® will affect the ability to drive and use machines

3.8 Undesirable effects

Like all medicines, Meronia® can cause adverse events, although not everybody gets them.

With Meronia® these may include:

- Common (>= 1% and < 10%): thrombocytopenia; headache; nausea; vomiting, diarrhea, abdominal pain; increases in serum transaminases, alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase; rash; pruritus; inflammation, pain at the administration site
- Uncommon: (>= 0.1% and < 1%): eosinophilia, thrombocytopenia; increase in bilirubin
- Rare (>= 0.01% and < 0.1%): convulsions have been observed in temporal association with the use of Meropenem, although a causal relationship has not been established
- Unknown: leucopenia, neutropenia, agranulocytosis, hemolytic anemia; angioedema, anaphylaxis; paresthesia; pseudomembranous colitis; urticaria; erythema multiforme; Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; thrombophlebitis; oral and vaginal candidiasis

If any of these undesired effects gets serious, or if you notice any other effects not listed in this leaflet, please contact your doctor as soon as possible.

3.9 Overdosage

The symptoms following an overdose resemble the side effects profile described below and are generally mild in severity and resolve on withdrawal or dose reduction. In the event of overdose, Meropenem should be discontinued and general supportive measures should be given until elimination takes place. Meropenem and its metabolite are effectively removed by hemodialysis.

4. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

4.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic class: Antibiotic.

Meronia® (Meropenem) is a broad-spectrum antibacterial agent of the carbapenem family, with in vitro activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including extended-spectrum beta-lactamase (ESBL-) and AmpC-producing Enterobacteriaceae.

SPECTRUM OF ACTIVITY

Meropenem exerts its bactericidal action by interfering with vital bacterial cell wall synthesis. The ease with which it penetrates bacterial cell walls, its high level of stability to all serine ß-lactamases and its marked activity for the penicillin binding proteins (PBPs) explain the potent bactericidal action of Meropenem against a broad spectrum of aerobic and anaerobic bacteria. The activity profile of Meropenem has been well established in in vitro studies and more recently in large surveillance studies. The in vitro antibacterial spectrum of Meropenem includes the majority of clinically significant Gram-positive and Gram-negative, aerobic and anaerobic strains of bacteria, such as:

Gram-positive aerobes: *Bacillus* spp., *Corynebacterium* diphtheriae, *Enterococcus* faecalis, *Enterococcus* liquifaciens, *Enterococcus* avium, *Listeria* monocytogenes, *Lactobacillus* spp., *Nocardia* asteroides, *Staphylococcus aureus* (penicillinase negative and positive), *Staphylococcus* coagulase-negative; including, *Staphylococcus* epidermidis, *Staphylococcus* saprophyticus, *Staphylococcus* capitis, *Staphylococcus* cohnii, *Staphylococcus* xylosum, *Staphylococcus* warneri, *Staphylococcus* hominis, *Staphylococcus* simulans, *Staphylococcus* intermedius, *Staphylococcus* sciuri, *Staphylococcus* lugdunensis, *Streptococcus* pneumoniae (penicillin susceptible and resistant), *Streptococcus* agalactiae, *Streptococcus* pyogenes, *Streptococcus* equi, *Streptococcus* bovis, *Streptococcus* mitis, *Streptococcus* mitior, *Streptococcus* milleri, *Streptococcus* sanguis, *Streptococcus* viridans, *Streptococcus* salivarius, *Streptococcus* morbillorum, *Streptococcus* Group G, *Streptococcus* Group F, *Rhodococcus* equi.

Gram-negative aerobes: *Achromobacter* xylosoxidans, *Acinetobacter* anitratus, *Acinetobacter* lwoffii, *Acinetobacter* baumannii, *Aeromonas* hydrophila, *Aeromonas* sobria, *Aeromonas* caviae, *Alcaligenes* faecalis, *Bordetella* bronchiseptica, *Brucella* melitensis, *Campylobacter* coli, *Campylobacter* jejuni, *Citrobacter* freundii, *Citrobacter* diversus, *Citrobacter* koseri, *Citrobacter* amalonaticus, *Enterobacter* aerogenes, *Enterobacter* (Pantoea) agglomerans, *Enterobacter* cloacae, *Enterobacter* sakazakii, *Escherichia* coli, *Escherichia* hermannii, *Gardnerella* vaginalis, *Haemophilus* influenzae (including beta-lactamase positive and ampicillin resistant strains), *Haemophilus* parainfluenzae, *Haemophilus* ducreyi, *Helicobacter* pylori, *Neisseria* meningitidis, *Neisseria* gonorrhoeae (including beta-lactamase positive, penicillin resistant and spectinomycin resistant strains), *Hafnia* alvei, *Klebsiella* pneumoniae, *Klebsiella* aerogenes, *Klebsiella* ozaenae, *Klebsiella* oxytoca, *Moraxella* (Branhamella) catarrhalis, *Morganella* morganii, *Proteus* mirabilis, *Proteus* vulgaris, *Proteus* penneri, *Providencia* rettgeri, *Providencia* stuartii, *Providencia* alcalifaciens, *Pasteurella* multocida, *Plesiomonas* shigelloides, *Pseudomonas* aeruginosa, *Pseudomonas* putida, *Pseudomonas* algaligenes, *Burkholderia* (Pseudomonas) cepacia, *Pseudomonas* fluorescens, *Pseudomonas* stutzeri, *Pseudomonas* pseudomallei, *Pseudomonas* acidovorans, *Salmonella* spp. including *Salmonella* enteritidis/typhi, *Serratia* marcescens, *Serratia* liquefaciens, *Serratia* rubidaea, *Shigella* sonnei, *Shigella* flexneri, *Shigella* boydii, *Shigella* dysenteriae, *Vibrio* cholerae, *Vibrio* parahaemolyticus, *Vibrio* vulnificus, *Yersinia* enterocolitica.

Anaerobic bacteria: *Actinomyces* odontolyticus, *Actinomyces* meyeri, *Bacteroides*-Prevotella-Porphyromonas spp., *Bacteroides* fragilis, *Bacteroides* vulgatus, *Bacteroides* variabilis, *Bacteroides* pumilus, *Bacteroides* coagulans, *Bacteroides* uniformis, *Bacteroides* distasonis, *Bacteroides* ovatus, *Bacteroides* thetaiotaomicron, *Bacteroides* eggerthii, *Bacteroides* capillosus, *Prevotella* buccalis, *Prevotella* corporis, *Bacteroides* gracilis, *Prevotella* melaninogenica, *Prevotella* intermedia, *Prevotella* bivia, *Prevotella* splanchchnis, *Prevotella* oralis, *Prevotella* disiens, *Prevotella* rumenicola, *Bacteroides* ureolyticus, *Prevotella* oris, *Prevotella* buccae, *Prevotella* denticola, *Bacteroides* levii, *Porphyromonas* asaccharolytica, *Bifidobacterium* spp., *Bilophila* wadsworthia, *Clostridium* perfringens, *Clostridium* bifementans, *Clostridium* ramosum, *Clostridium* sporogenes, *Clostridium* cadaveris, *Clostridium* sordellii, *Clostridium* butyricum, *Clostridium* clostridiformis, *Clostridium* innocuum, *Clostridium* subterminale, *Clostridium* tertium, *Eubacterium* lentum, *Eubacterium* aerofaciens, *Fusobacterium* mortiferum, *Fusobacterium* necrophorum, *Fusobacterium* nucleatum, *Fusobacterium* varium, *Mobiluncus* curtisii, *Mobiluncus* mulieris, *Peptostreptococcus* anaerobius, *Peptostreptococcus* micros, *Pepto-streptococcus* saccharolyticus, *Peptococcus* saccharolyticus, *Pepto-streptococcus* asaccharolyticus, *Peptostreptococcus* magnus, *Pepto-streptococcus* prevotii, *Propionibacterium* acnes, *Propionibacterium* avidum, *Propionibacterium* granulosum. *Actinotrophomonas* maltophilia, *Enterococcus* faecium and methicillin-resistant staphylococci have been found to be resistant to Meropenem.

MODE OF ACTION

Like all beta-lactam antimicrobial agents, carbapenems act by inhibiting bacterial cell wall synthesis by binding to and inactivating penicillin-binding proteins (PBPs). Carbapenems are stable to most beta-lactamases including AmpC beta-lactamases and extended-spectrum beta-lactamases. Older carbapenems, such as imipenem, were often susceptible to degradation by the enzyme dehydropeptidase-1 (DHP-1) located in renal tubules and required co-administration with a DHP-1 inhibitor such as cilastatin. Later additions to the class (such as Meropenem, Ertapenem and Doripenem) demonstrated increased stability to DHP-1 and are administered without a DHP-1 inhibitor.

4.2 Pharmacokinetic properties

At the end of a 30-minute intravenous (IV) infusion of a single dose Meropenem in healthy, male volunteers, mean peak plasma concentrations are approximately 23 µg/ml for the 500 mg dose and 49 µg/ml for the 1 g dose. A 5 minute IV bolus injection of Meropenem in healthy, male volunteers results in mean peak plasma levels of approximately 52 µg/ml for the 500 mg dose and 112 µg/ml for the 1 g dose. Intravenous infusions of 1 g over 2 minutes, 3 minutes and 5 minutes were compared in a three-way crossover trial, resulting in peak plasma levels of 110, 91 and 94 microgram/ml, respectively. At doses of 500 mg, mean plasma levels of Meropenem decline to 1 µg/ml or less, 6 hours after administration. When multiple doses are administered at 8 hourly intervals to subjects with normal renal function, accumulation of Meropenem does not occur.

A total of 63 hospitalized, pediatric patients divided into four age groups (2 to 5 months, 6 to 23 months, 2 to 5 years, and 6 to 12 years) completed an escalating, single-dose pharmacokinetic study of Meropenem at 10, 20, and 40 mg/kg of body weight. The first patients enrolled were those in the oldest age group, who received the lowest dose. Subsequent enrollment was determined by decreasing age and increasing dose. No age- or dose-dependent effects on pharmacokinetic parameter estimates were noted. Mean pharmacokinetic parameter estimates were as follows: half-life, 1.13 +/- 0.15 h; volume of distribution at steady state, 0.43 +/- 0.06 liters/kg; mean residence time, 1.57 +/- 0.11 h; clearance, 5.63 +/- 0.75 ml/min/kg; and renal clearance, 2.53 +/- 0.50 ml/min/liters/kg. Approximately 55% of the administered dose was recovered as unchanged drug in the urine during the 12 h after dosing. By using the derived pharmacokinetic parameter estimates, a dose of 20 mg/kg given every 8 h will

maintain plasma Meropenem concentrations above the MIC that inhibits 90% of strains tested for virtually all potentially susceptible bacterial pathogens.

Plasma protein binding of Meropenem is approximately 2%. The elimination half-life (t1/2) is approximately 1 hour, and the area under the plasma concentration-time curve increases linearly in a dose-related manner. The volume of distribution is 21L, indicating predominantly extracellular distribution. Approximately 70% of the administered dose is recovered unchanged in the urine over 12 hours, after which little further urinary excretion is detectable. Urinary concentrations of meropenem in excess of 10 microgram/ml are maintained for up to 5 hours after the administration of a 500 mg dose. No accumulation of meropenem in plasma or urine was observed with regimens using 500 mg administered every 8 hours or 1g administered every 6 hours in volunteers with normal renal function. The only metabolite of meropenem is microbiologically inactive. The t1/2 of Meropenem is prolonged in patients with renal insufficiency and correlates well with creatinine clearance. Dosage adjustments in people with decreased creatinine clearance can, thus, be made on the basis of creatinine clearance. Hemodialysis removes most of the drug. Dosage adjustment is recommended in elderly patients with an estimated or measured creatinine clearance value <= 50 ml/min. A study of Meropenem in patients with hepatic disease has shown no effects on the pharmacokinetics of Meropenem.

Meropenem penetrates rapidly and widely into a range of body fluids and tissues. Meropenem also penetrates into CSF although, as with other ß-lactam agents, permeability is greater in patients with meningeal inflammation. Meropenem is primarily excreted by the kidney with about half to three-fourths of dose excreted unchanged in the urine and a further one-fourth excreted as a microbiologically inactive open ß-lactam metabolite. Unlike Imipenem, Meropenem is stable against hydrolysis by human renal dehydropeptidase (DHP-1) and concomitant administration of cilastatin (DHP inhibitor) is not required.

5. PHARMACEUTICAL PROPERTIES

5.1 List of excipients: anhydrous sodium carbonate.

5.2 Shelf life: 4 years.

5.3 Special precautions for storage: Keep out of reach and sight of children. Do not use after the expiry date, stated on the packaging (Exp.). The expiry date refers to the last day of that month. Do not freeze. Store below 30°C, in the original package.

It is recommended to use freshly prepared solutions of Meronia® for IV injection and infusion. Once prepared, the solution should be used immediately. If not used immediately it must be stored for no longer than 12 hours under refrigeration (2 to 8°C); only if necessary.

Meronia® solutions should not be frozen.

Each vial should be used once only and any remaining solution should be discarded. Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask a pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

5.4 Legal categories: by prescription only.

6. NAME OF MANUFACTURER: DEMO, S.A., 21st km National Road Athens - Lamia, 145 68 Krioneri – Attica, GREECE.

7. REGISTRATION/LICENCE HOLDER:

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Basel, Switzerland.

www.dafrapharma.com – info@dafrapharma.com

8. LAST REVISION DATE

January 2016.

Notice pour le public

Meronia® IV

500 mg

Poudre pour solution IV pour injection ou perfusion

1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Meronia® 500 mg/flacon, poudre pour 20 ml de solution pour injection ou perfusion. Chaque flacon contient 500 mg de Méropénem (sous forme trihydratée). Emballage d'1 flacon contenant 500 mg de Méropénem. Une notice destinée au patient est également incluse dans l'emballage.

2. FORME PHARMACEUTIQUE

Meronia® 500 mg/flacon, poudre pour solution pour injection ou perfusion.

Flacons en verre incolore, fermés par un bouchon en caoutchouc et scellés par une capsule en aluminium contenant une poudre cristalline de couleur blanche à jaune clair.

Autres formes pharmaceutiques:

Meronia® 1g/flacon, poudre pour 30 ml de solution pour injection ou perfusion.

3. PROPRIÉTÉS CLINIQUES

3.1 Indications thérapeutiques

Meronia® est une poudre pour injection destinée à une utilisation intraveineuse (dans une grande veine) contenant 500mg de Méropénem. Chaque injection contient un ingrédient inactif, à savoir le carbonate de sodium.

Meronia® est utilisé pour traiter les infections pouvant se manifester dans les voies respiratoires inférieures et les voies urinaires, les infections intra-abdominales, gynécologiques, les infections compliquées de la peau et des structures cutanées, les méningites bactériennes et les septicémies bactériennes. Il est également administré à certains patients qui présentent une faible résistance aux infections et chez lesquels le site d'infection n'est parfois pas connu.

3.2 Posologie et mode d'administration

Le Méropénem peut être administré sous forme d'une injection intraveineuse en bolus sur 5 minutes environ ou par perfusion intraveineuse sur 15 à 30 minutes environ.

Adultes

La dose exacte qui vous sera administrée sera déterminée par votre médecin. Elle dépendra du type d'infection que vous présentez, de la localisation de l'infection dans l'organisme et de la sévérité de l'infection. La dose pour les adultes est habituellement de 500 mg à 1 gramme administrés toutes les 8 heures. En cas de méningite (infection du cerveau) et d'infections pulmonaires associées à une fibrose kystique, la dose est habituellement de 2 grammes administrés toutes les 8 heures. Il faudra éventuellement diminuer la dose de Meronia® si vos reins ne fonctionnent pas correctement. La dose exacte que vous recevrez dans ce cas sera déterminée par votre médecin. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale ou des valeurs de clairance de la créatinine supérieures à 50 ml/min.

Adultes souffrant d'insuffisance rénale / hépatique

Le Méropénem est éliminé par hémodialyse; si un traitement continu de Méropénem est nécessaire, il est recommandé d'administrer la dose unitaire (basée sur le type et la sévérité de l'infection) à la fin de la procédure de dialyse afin de rétablir des concentrations plasmatiques thérapeutiques efficaces. Il n'existe aucune expérience relative à l'utilisation de Meronia® chez des patients sous dialyse péritonéale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être diminuée si les patients présentent une clairance de la créatinine de <= 50 ml/min, selon les indications du tableau ci-dessous:

Clairance de la créatinine	Dose (basée sur des doses unitaires de 500 mg ou 1g)	Fréquence
26 - 50 ml/min	une dose unitaire	toutes les 12 h
10 - 25 ml/min	une demi-dose unitaire	toutes les 12 h
<10 ml/min	une demi-dose unitaire	toutes les 24 h

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Il convient de contrôler la fonction hépatique des patients souffrant de troubles hépatiques préexistants au cours du traitement avec Méropénem.

Enfants

La dose pour l'enfant est déterminée sur base de l'âge et du poids de l'enfant. Pour les enfants âgés de plus de 3 mois et jusqu'à 12 ans, la fourchette de dose habituelle est comprise entre 10 et 20 mg de Meronia® par kilogramme de poids corporel toutes les 8 heures, en fonction du type et de la sévérité de l'infection. Chez les enfants de plus de 50 kg, on utilise la posologie de l'adulte. En cas de méningite et d'infections pulmonaires associées à une fibrose kystique, la dose atteint habituellement 40mg de Meronia® par kilogramme de poids corporel administrés toutes les 8 heures.

3.3 Contre-indications

N'utilisez pas Meronia® si vous êtes allergique (hypersensible) au Méropénem ou à tout autre ingrédient de Meronia®. L'utilisation de Méropénem n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois. Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (réactions anaphylactiques) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement avec des ß-lactamines. Ces réactions sont plus susceptibles de se manifester chez des individus présentant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes ou présentant une hypersensibilité à la pénicilline.

3.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Faites très attention avec Meronia®. Avant de débuter un traitement avec Meronia®, signalez à votre médecin si vous avez manifesté par le passé une réaction allergique à d'autres antibiotiques, y compris des pénicillines, des bêta-lactamines, d'autres carbapénèmes ou des céphalosporines; si vous êtes enceinte ou suspectez de l'être; si vous allaitez, si vous présentez d'autres problèmes de santé et plus particulièrement des problèmes de foie ou de reins; si vous avez présenté une diarrhée sévère résultant de la prise d'antibiotiques ou si vous avez des antécédents de symptômes gastro-intestinaux, en particulier une colite. Des cas de colite pseudomembraneuse ont été décrits avec de nombreux antibiotiques, y compris le Méropénem. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée sous antibiotiques. L'efficacité et la tolérance chez les nourrissons de moins de 3 mois n'ont pas été établies; c'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser Méropénem avant cet âge. Aucune expérience n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

3.5 Interactions avec d'autres médicaments

Veillez signaler à votre médecin si vous prenez du probénidic ou de l'acide valproïque. Le probénidic entre en compétition avec le Méropénem au niveau de la sécrétion tubulaire active et inhibe donc l'excrétion rénale du Méropénem, augmentant ainsi le temps de demi-vie et la concentration plasmatique du Méropénem. Le Méropénem peut diminuer les taux sériques d'acide valproïque.

3.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. C'est pourquoi la sécurité de Meronia® en cas de grossesse chez la femme n'a pas été évaluée. Le Méropénem est détecté dans le lait maternel chez l'animal; cependant, on ne sait pas s'il est excrété dans le lait humain. Le Méropénem ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse/allaitement à moins que, selon l'avis du médecin, les effets bénéfiques potentiels justifient les risques éventuels pour le fœtus/bébé.

3.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

On ne s'attend pas à une influence de Meronia® sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

3.8 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, Meronia® peut entraîner des effets indésirables bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Meronia® peut entraîner les effets indésirables suivants:

- Fréquents (>=1% et < 10%): thrombocythémie; maux de tête; nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale; augmentation des transaminases sériques, de la phosphatase alcaline, de la lactate déshydrogénase; éruption; prurit; inflammation, douleur au site d'administration
- Peu fréquents: (>=0,1% et <1%): éosinophilie, thrombocytopénie; augmentation de la bilirubine
- Rares (>= 0,01% et <0,1%): des convulsions ont été observées concomitamment à l'utilisation de Méropénem, bien qu'un lien de cause à effet n'ait pas été établi.
- D'incidence inconnue: leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie hémolytique;angioedème, anaphylaxie; paresthésie; colite pseudomembraneuse; urticaire; érythème multiforme; syndrome de Stevens-Johnson; nécrolyse épidermique toxique; thrombophlébite; candidose orale et vaginale.

Si l'un de ces effets indésirables devient grave ou si vous manifestez d'autres effets non mentionnés dans cette notice, veuillez contacter votre médecin le plus rapidement possible.

3.9 Surdosage

Les symptômes faisant suite à un surdosage sont semblables au profil d'effets indésirables décrit ci-dessous et sont généralement d'intensité légère et disparaissent à l'arrêt du médicament ou si la dose est diminuée. En cas de surdosage, il faut arrêter le médicament et mettre en place des mesures générales de soutien jusqu'à son élimination. Le Méropénem et ses métabolites sont éliminés efficacement par hémodialyse.

4. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antibiotique.

Meronia® (Méropénem) est un agent antibactérien à large spectre de la famille des carbapénèmes possédant une activité in vitro contre les pathogènes à gram-positif et à gram-négatif, y compris contre les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et

Enterobacter cloacae, Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Escherichia hermannii, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae (y compris les souches beta-lactamase positives et résistantes à l'ampicilline), Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae (y compris les souches bêta-lactamase positives, résistantes à la pénicilline et à la spectinomycine), Hafnia alvei, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcali-genes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acido-vorans, Salmonella spp. y compris Salmonella enteritidis/typhi, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidiae, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolica.

Bactéries anaérobias: Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Prevotella buccalis, Prevotella corporis, Bacte-roides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Bacteroides ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella bucae, Prevotella denticola, Bacteroides levii, Porphyromonas asaccharolytica, Bifidobacterium spp., Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifementans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridioformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Pepto-streptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidum, Propionibacterium granulosum. On a mis en évidence une résistance au Méropénem de Stenotrophomonas maltophilia, Enterococcus faecium et des staphylocoques résistants à la méthicilline.

MODE D'ACTION

Comme tous les agents antimicrobiens de la famille des bêta-lactamines, les carbapénèmes agissent en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne en se liant et en inactivant les protéines de liaison à la pénicilline (PBP). Les carbapénèmes sont stables vis-à-vis de la plupart des bêta-lactamases, y compris les bêta-lactamases AmpC et les bêta-lactamases à spectre étendu. Les carbapénèmes plus anciens tels que l'imipénem, étaient souvent sensibles à la dégradation par l'enzyme déhydropeptidase-1 (DHP-1) localisée dans les tubules rénaux et nécessitaient la co-administration d'un inhibiteur de la DHP-1 tel que la cilastatine. Les antibiotiques ajoutés plus tard à cette classe (tels que le Méropénem, l'Ertapénem et le Doripénem) présentent une stabilité accrue vis-à-vis de la DHP-1 et sont administrés sans inhibiteur de la DHP-1.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques

À la fin d'une perfusion intraveineuse (IV) de 30 minutes d'une dose unique de Méropénem chez des volontaires masculins sains, les pics de concentrations plasmatiques moyens sont d'environ 23 µg/ml pour la dose de 500 mg et de 49 µg/ml pour la dose de 1 g. Une injection IV en bolus sur 5 minutes de Méropénem chez des volontaires masculins sains entraîne des pics de concentration plasmatique moyens d'environ 52 µg/ml pour la dose de 500 mg et de 112 µg/ml pour la dose de 1 g. On a comparé, dans une étude croisée trois fois, les perfusions intraveineuses d'1g administrées sur 2 minutes, 3 minutes et 5 minutes, lesquelles ont entraîné des pics de concentration plasmatique de 110, 91 et 94 microgrammes/ml respectivement. À des doses de 500 mg, les concentrations plasmatiques moyennes de Méropénem diminuent jusqu'à à 1 µg/ml ou moins, 6 heures après l'administration. Lorsqu'on administre des doses multiples à intervalles de 8 heures à des sujets présentant une fonction rénale normale, on n'observe aucune accumulation de Méropénem.

Un total de 63 patients pédiatriques hospitalisés, divisés en quatre tranches d'âge (2 à 5 mois, 6 à 23 mois, 2 à 5 ans et 6 à 12 ans) ont achevé une étude pharmacocinétique à dose unique croissante de Méropénem à 10, 20, et 40 mg/kg de poids corporel. Les premiers patients inclus furent ceux de la tranche d'âge la plus élevée et ont reçu la dose la plus fiable. Les patients ont ensuite été inclus selon un âge décroissant et une dose croissante. Aucun effet âge-dépendant ou dose-dépendant sur l'estimation des paramètres pharmacocinétiques n'a été mis en évidence. Les estimations moyennes des paramètres pharmacocinétiques étaient les suivantes : demi-vie, 1,13 +/- 0,15 h; volume de distribution à l'état d'équilibre, 0,43 +/- 0,06 litre/kg; temps de résidence moyen, 1,57 +/- 0,11 h; clairance, 5,63 +/- 0,75 ml/min/kg et clairance rénale, 2,53 +/- 0,50 ml/min/litre kg. Environ 55% de la dose administrée s'est retrouvée sous forme de médicament inchangé dans l'urine au cours des 12 heures suivant l'administration. Sur base des estimations de paramètres pharmacocinétiques dérivées, une dose de 20 mg/kg administrée toutes les 8 h maintiendría les concentrations plasmatiques de Méropénem au-dessus de la CIM inhibant 90% des souches testées pour représenter la quasi-totalité des pathogènes bactériens potentiellement sensibles. La liaison du Méropénem aux protéines plasmatiques est d'environ 2%. Son temps de demi-vie (t1/2) est d'environ 1 heure et l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps augmente linéairement de manière dose-dépendante. Le volume de distribution est de 21 l, ce qui indique une distribution principalement extracellulaire. Environ 70% de la dose administrée se retrouve inchangée dans l'urine pendant 12 heures; on détecte ensuite très peu d'excrétion urinaire. Des concentrations urinaires de méropénem supérieures à 10 microgrammes/ml sont maintenues jusqu'à 5 heures après l'administration d'une dose de 500 mg. Aucune accumulation de méropénem dans le plasma ou dans l'urine n'a été observée avec des schémas posologiques utilisant une administration de 500 mg toutes les 8 heures ou de 1g toutes les 6 heures chez des volontaires présentant une fonction rénale normale. Le seul métabolite du méropénem est inactif d'un point de vue microbiologique. La t1/2 du Méropénem est allongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et présente une bonne corrélation avec la clairance de la créatinine. Les adaptations de posologie chez les personnes présentant une diminution de la clairance de la créatinine peuvent donc être basées sur la clairance de la créatinine. L'hémodialyse élimine la majorité du médicament. Une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients âgés présentant une valeur de clairance de la créatinine estimée ou mesurée de <= 50 ml/min. Une étude portant sur le Méropénem chez des patients atteints d'une maladie hépatique n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du Méropénem.

Le Méropénem pénètre rapidement et largement dans de nombreux fluides et tissus de l'organisme. Le Méropénem pénètre également dans le LCR bien que, à l'instar des autres β-lactamines, la perméabilité soit plus importante

chez les patients présentant une inflammation méningée. Le Méropénem est principalement excrété par le rein avec environ la moitié à trois quarts de la

dose excrétée sous forme inchangée dans l'urine et l'autre quart excrété sous

forme d'un métabolite β-lactame ouvert inactif. Contrairement à l'imipénem, le

Méropénem est stable vis-à-vis de l'hydrolyse par la déhydropeptidase (DHP-1)

rénale humaine et une administration concomitante de cilastatine (inhibiteur de la

DHP) n'est pas nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES

5.1 Liste des excipients: le carbonate de sodium anhydre.

5.2 Durée de conservation: 4 ans.

5.3 Précautions particulières de conservation: Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. N'utilisez jamais ce médicament si la date de péremption imprimée sur l'emballage (Exp.) est dépassée. La date fait référence au dernier jour du mois. Ne pas congeler. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine.

Il est recommandé d'utiliser des solutions fraîchement préparées de Meronia® pour l'injection et la perfusion IV. Une fois préparée, la solution doit être utilisée immédiatement Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur (2 à 8°C) pendant une durée de 12 heures au maximum et seulement si nécessaire. Les solutions de Meronia® ne peuvent pas être congelées.

Chaque flacon est destiné à un usage unique exclusivement et toute quantité résiduelle de solution doit être jetée. Les médicaments ne peuvent pas être jetés à l'égout ou dans les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

5.4 Catégorie légale: Sur prescription médicale uniquement.

6. NOM DU FABRICANT: DEMO, S.A. 21^e km National Road Athens – Lamia, 145 68 Krioneri – Attica, GRCE

7. ENREGISTREMENT/DÉTENTEUR DE LA LICENCE:

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bäle, Suisse
www.dafrapharma.com – info@dafrapharma.com

8. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION

Janvier 2016.

Folheto informativo

Meronia® IV

500 mg

Pó para solução IV para injecção ou infusão

1. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Meronia® 500 mg/frasco para injectáveis, pó para 20 ml de solução para injecção ou infusão. Cada frasco contém 500 mg de Meropenem (sob a forma de tri-hidrat). Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 500 mg de Meropenem. Está ainda incluído na embalagem um folheto informativo para o doente.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Apresentação

Meronia® 500 mg/frasco para injectáveis, pó para solução para injecção ou infusão.

Frascos para injectáveis em vidro incolor, encerrados com fecho de borracha e selados com tampa de enroscar en alumínio, contendo um pó cristalino branco a amarelo-claro.

Outras formas de dosagem farmacéutica:

Meronia® 1 g/frasco para injectáveis, pó para 30 ml de solução para injecção ou infusão.

3. PROPRIEDADES CLÍNICAS

3.1 Indicações terapêuticas

Meronia® é um pó para injecção para uso intravenoso (numa das grandes veias), contendo 500 mg de Meropenem. Cada injecção contém um componente inactivo. Trata-se do carbonato de sódio.

Meronia® é ainda utilizado para tratar infecções que podem ocorrer nas vias respiratórias inferiores: vias urinárias; infecções intra-abdominais, ginecológicas, infecções complicadas dérmicas e das estruturas dérmicas; meningite bacteriana e septicemia bacteriana. É ainda administrado a determinados doentes que têm baixa resistência à infecção e nos quais o local da infecção possa não ser conhecido.

3.2 Posologia e método de administração

Meropenem pode ser administrado sob a forma de uma injecção intravenosa em bólus ao longo de cerca de 5 minutos ou por infusão intravenosa ao longo de cerca de 15 a 30 minutos.

Adultos

A dose exacta que lhe é administrada será decidida pelo seu médico. Irá variar consoante o tipo de infecção que tem, em que local do organismo se encontra e qual a respectiva gravidade. A dose para adultos é geralmente de 500 mg a 1 grama, administrada de 8 em 8 horas. Para a meningite (infecção no cérebro) e para as infecções pulmonares associadas à fibrose quística, a dose é geralmente de 2 gramas, administrada de 8 em 8 horas. A dose de Meronia® pode ter de ser reduzida caso os seus rins não estejam a funcionar adequadamente. Nesse caso, a dose exacta que lhe será administrada será determinada pelo seu médico. Não é necessário o ajuste da dose em doentes idosos com função renal normal ou com valores de depuração da creatinina acima dos 50 ml/min.

Adultos com compromisso da função renal / hepática

Meropenem é depurado por hemodíálise; caso seja necessário o tratamento continuado com Meropenem, recomenda-se que a dose unitária (baseada no tipo e gravidade da infecção) seja administrada aquando da conclusão do procedimento de hemodíálise para repor as concentrações plasmáticas com eficácia terapêutica. Não existe experiência do uso de Meropenem em doentes submetidos a diálise peritoneal. No caso de compromisso da função renal, a dosagem deverá ser reduzida caso os doentes apresentem um valor de depuração da creatinina <= 50 ml/min, conforme esquematizado a seguir:

Depuração da creatinina	Dose (baseada em doses unitárias de 500 mg ou 1 g)	Frequência
26 - 50 ml/min	uma dose unitária	a cada 12 h
10 - 25 ml/min	metade da dose unitária	a cada 12 h
<10 ml/min	metade da dose unitária	a cada 24 h

Não é necessário o ajuste da dosagem em doentes com compromisso da função hepática. Os doentes com doença hepática pré-existente devem fazer a monitorização da respectiva função hepática durante o tratamento com Meropenem.

Crianças

A dose para crianças é determinada considerando a idade e o peso da criança. Para as crianças com mais de 3 meses e até 12 anos de idade, o intervalo de dosagem habitual é de 10 a 20 mg de Meronia® por cada quilograma de peso corporal, administrados de 8 em 8 horas, dependendo do tipo e gravidade da infecção. Nas crianças com peso superior a 50 kg, utiliza-se a dosagem para adultos. Para a meningite e para as infecções pulmonares associadas à fibrose quística, a dose é geralmente de até 40 mg de Meronia® por cada quilograma de peso corporal, administrada de 8 em 8 horas.

3.3 Contra-indicações

Não utilize Meronia® se é alérgico (tem hipersensibilidade) a Meropenem ou a qualquer dos componentes de Meronia®. Meropenem não é recomendado para uso em crianças de idade inferior a 3 meses. Foram notificadas reacções graves e ocasionalmente fatais de hipersensibilidade (anafiláticas) em doentes a fazer tratamento com antibióticos β-lactâmicos. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrer em pessoas com história de sensibilidade a alergénios múltiplos ou à penicilina.

3.4 Avisos especiais e precauções de utilização

Tenha especial cuidado com Meronia®, antes do tratamento com Meronia®, informe o seu médico se teve anteriormente alguma reacção alérgica a qualquer outro antibiótico, incluindo penicilinas, beta-lactâmicos, outros carbanépémicos ou cefalosporinas; se está grávida, ou suspeita que possa estar; se está a amamentar; se tem qualquer outro problema de saúde e, em particular, se tem problemas de fígado ou de rins; se teve diarreia grave em resultado de tomar outros antibióticos ou se tem história de queixas gastrointestinais, particularmente de cólite. Foi descrita colite pseudomembranosa com muitos antibióticos, incluindo Meropenem. É importante considerar este diagnóstico em doentes

que desenvolvam diarreia em associação com o uso de antibióticos. Não foi estabelecida a eficácia e tolerabilidade em bebés com menos de 3 meses; por conseguinte, não se recomenda o uso de Meropenem abaixo desta idade. Não existe experiência em crianças com alteração da função hepática ou renal.

3.5 Interações com outros produtos medicinais

Informe ou seu médico se estiver a tomar probenidol ou ácido valpróico. Probenidol compete com Meropenem quanto à secreção tubular activa, inibindo assim a excreção renal de Meropenem e aumentando desta forma a semivida de eliminação e a concentração plasmática de Meropenem. Meropenem pode reduzir os níveis séricos de ácido valpróico.

3.6 Gravidez e lactação

Gravidez e aleitamento

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Por conseguinte, não foi avaliada a segurança de Meronia® na gravidez humana. Meropenem é detectado no leite de animais; no entanto, desconhece-se se é excretado no leite humano. Meropenem não deve ser utilizado durante a gravidez/aleitamento a menos que, na opinião do médico, os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto/bebé.

3.7 Efeitos na capacidade de conduzir e utilizar outras máquinas

Não se prevê que Meronia® afecte a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3.8 Efeitos indesejáveis

Como todos os medicamentos, Meronia® pode causar efeitos adversos; no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Com Meronia® estes podem incluir:

- Frequentes (>= 1% e < 10%): trombocitemia; dor de cabeça; náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal; aumento nas transaminases séricas, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica; erupção cutânea; prurido; inflamação, dor no local de administração
- Pouco frequentes: (>= 0,1% e < 1%): eosinofilia, trombocitopenia; aumento da bilirrubina
- Raros (>= 0,01% e < 0,1%): Observaram-se convulsões em associação temporal com o uso de Meropenem, ainda que não tenha sido estabelecida uma relação causal
- Desconhecidos: leucopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia hemolítica; angioedema, anafilaxia; parestesia; colite pseudomembranosa; urticária; eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; necrólise epidérmica tóxica; tromboflebite; candidíase oral e vaginal

Se algum destes efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

3.9 Sobredosagem

Os sintomas após uma sobredosagem assemelham-se ao perfil de efeitos secundários descrito a seguir; são geralmente de gravidade ligeira e resolvem-se com a retirada ou a redução da dose. Na eventualidade de uma sobredosagem, Meropenem deve ser descontinuado e devem ser administradas medidas de apoio geral até que ocorra a eliminação. Meropenem e o respectivo metabolito são removidos eficazmente por hemodíalise.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classe farmacológica: Antibiótico.

Meronia® (Meropenem) é um agente antibacteriano de largo espectro da família dos carbapenemes, com uma actividade in vitro contra agentes patogénicos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) e AmpC.

ESPECTRO DE ACTIVIDADE

Meropenem exerce a sua acção bacteriana interferindo com o processo vital da síntese da parede celular bacteriana. A facilidade com que penetra nas paredes celulares bacterianas, o seu elevado nível de estabilidade relativamente a todas as β-lactamases séricas e a sua acentuada actividade para as proteínas com ligação à penicilina (PBPs) explicam a potente acção bactericida de Meropenem contra um largo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas. O perfil de actividade de Meropenem foi bem estabelecido em estudos in vitro e mais recentemente em estudos alargados de vigilância. O espectro antibacteriano in vitro de Meropenem inclui a maioria das estirpes de bactérias clinicamente significativas, Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas, como por exemplo:

Aeróbias gram-positivas: Bacillus spp., Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Enterococcus liquifaciens, Enterococcus avium, Listeria monocytogenes, Lactobacillus spp., Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus (penicilinase negativos e positivos), estafilococos coagulase-negativos; incluindo, Staphylococcus epidermidis, Staphylo-coccus saprophyticus, Staphylococcus capitis, Staphylococcus cohnii, Staphylococcus xylosus, Staphylococcus warneri, Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus pneumoniae (susceptíveis e resistentes a penicilina), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus equi, Streptococcus bovis, Streptococcus mitis, Streptococcus mitior, Streptococcus milleri, Streptococcus sanguis, Streptococcus viridans, Streptococcus salivarius, Streptococcus morbillorum, Streptococcus do Grupo G, Streptococcus do Grupo F, Rhodococcus equi.

Aeróbias gram-negativas: Achromobacter xylosoxidans, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter lwofii, Acinetobacter baumannii, Aeromonas hydrophila, Aeromonas sobria, Aeromonas caviae, Alcaligenes fae-calis, Bordetella bronchiseptica, Brucella melitensis, Campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Citrobacter freundii, Citrobacter diversus, Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus, Enterobacter aerogenes, Enterobacter (Pantoea) agglomerans, Enterobacter cloacae, Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Escherichia hermannii, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae (incluindo as estirpes beta-lactamase positivas e resistentes a ampicilina), Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae (incluindo as estirpes beta-lactamase positivas, resistentes à penicilina e resistentes à espectinomicina), Hafnia alvei, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alca-ligenes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acido-vorans, Salmonella spp. incluindo Salmonella enteritidis/typhi, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidiae, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolica.

Bactérias anaeróbias: Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Prevotella buccalis, Prevotella corporis, Bacteroides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Bacteroides ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella bucae, Prevotella denticola, Bacteroides levii, Porphyromonas asaccharolytica, Bifidobacterium spp., Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifementans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridioformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidum, Propionibacterium granulosum.

Verificou-se que Stenotrophomonas maltophilia, Enterococcus faecium e os estafilococos resistentes à metilicina são resistentes a Meropenem.

MODO DE ACÇÃO

Tal como todos os agentes antimicrobianos beta-lactâmicos, os carbapenemes actuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana ligando-se a, e inactivando, as proteínas com ligação à penicilina (PBPs). Os carbapenemes são estáveis à maioria das beta-lactamases, incluindo as beta-lactamases AmpC e as beta-lactamases de espectro alargado. Os carbapenemes mais antigos, como o imipenem, eram frequentemente susceptíveis à degradação pela enzima desidropeptidase-1 (DHP-1), situada nos túbulos renais, e necessitavam da co-administração de um inibidor da DHP-1, como a cilastatina. As adições posteriores à classe (como Meropenem, Ertapenem e Doripenem) demonstraram uma estabilidade aumentada à DHP-1 e são administrados sem um inibidor da DHP-1.

4.2 Propriedades farmacocinéticas

No final de uma infusão intravenosa (IV) de 30 minutos de uma dose única de Meropenem em voluntários saudáveis do sexo masculino, as concentrações plasmáticas médias são de cerca de 23 µg/ml para a dose de 500 mg e de 49 µg/ml para a dose de 1 g. Uma injecção IV de 5 minutos em bólus de Meropenem em voluntários saudáveis do sexo masculino resulta num pico médio de níveis plasmáticos de cerca de 52 µg/ml para a dose de 500 mg e de 112 µg/ml para a dose de 1 g. Compararam-se as infusões intravenosas de 1 g ao longo de 2 minutos, 3 minutos e 5 minutos num ensaio cruzado de três braços, resultando em picos de níveis plasmáticos de 110, 91 e 94 microgramas/ml, respectivamente. Com doses de 500 mg, os níveis plasmáticos médios de Meropenem descem para 1 µg/ml ou menos, 6 horas após a administração. Quando se administram múltiplas doses, em intervalos de 8 horas, a indivíduos com função renal normal não ocorre acumulação de Meropenem.

Um total de 63 doentes pediátricos hospitalizados, divididos em quatro grupos etários (2 a 5 meses, 6 a 23 meses, 2 a 5 anos e 6 a 12 anos) concluíram um estudo farmacocinético de dose única, crescente, de Meropenem a 10, 20 e 40 mg/kg de peso corporal. Os primeiros doentes incluídos foram os do grupo etário mais elevado, que receberam a dose mais baixa. A inclusão subsequente foi determinada por idade decrescente e dose crescente. Não foram notados efeitos dependentes da idade ou da dose nas estimativas dos parâmetros farmacocinéticos. As estimativas da média dos parâmetros farmacocinéticos foram as seguintes: semivida, 1,13 +/- 0,15 h; volume de distribuição no estado estacionário, 0,43 +/- 0,06 litros/kg; o tempo médio de residência, 1,57 +/- 0,11 h; depuração, 5,63 +/- 0,75 ml/min/kg; e depuração renal, 2,53 +/- 0,50 ml/min/litros kg. Cerca de 55% da dose administrada foi recuperada na urina sob a forma de fármaco inalterado durante as 12 h após a administração. Utilizando as estimativas derivadas dos parâmetros farmacocinéticos, uma dose de 20 mg/kg administrada a cada 8 h irá manter as concentrações plasmáticas de Meropenem acima da MIC que inibe 90% das estirpes testadas para virtualmente todos os agentes patogénicos bacterianos potencialmente susceptíveis.

A ligação de Meropenem às proteínas plasmáticas é de cerca de 2%. A semivida de eliminação (t1/2) é de cerca de 1 hora e a área sob a curva de concentração plasmática vs. tempo aumenta linearmente com a dose. O volume de distribuição é de 21 l, o que indica uma distribuição predominantemente extracelular. Cerca de 70% da dose administrada é recuperada inalterada na urina ao longo de 12 horas, período após o qual pouca excreção urinária adicional é detectável. As concentrações urinárias de meropenem acima de 10 microgramas/ml são mantidas durante até 5 horas após a administração de uma dose de 500 mg. Não se observou acumulação de meropenem no plasma ou na urina com regimes que utilizavam 500 mg administrados a cada 8 horas ou 1 g administrado a cada 6 horas em voluntários com função renal normal. O único metabolito de meropenem é microbiologicamente inactivo. A t1/2 de Meropenem é prolongada em doentes com insuficiência renal e apresenta uma boa correlação com a depuração da creatinina. Os ajustes da dose em pessoas com uma depuração diminuída da creatinina podem, portanto, fazer-se com base na depuração da creatinina. A hemodíálise remove a maior parte do fármaco. Recomenda-se o ajuste da dose em doentes idosos com um valor estimado ou medido de depuração da creatinina igual ou inferior a 50 ml/min. Um estudo de Meropenem em doentes com doença hepática não apresentou efeitos sobre a farmacocinética de Meropenem.

Meropenem penetra vasta e rapidamente numa série de fluidos e tecidos corporais. Meropenem penetra ainda no líquido cefaloraquidiano, se bem que, tal como outros agentes β-lactâmicos, a permeabilidade seja maior em doentes com inflamação das meninges. Meropenem é excretado primariamente pelos rins, com metade a três quartos da dose excretados inalterados na urina e o quarto restante excretado sob a forma de um metabolito β-lactâmico aberto microbiologicamente inactivo. Ao contrário de Imipenem, Meropenem é estável à hidrólise pela desidropeptidase renal humana (DHP-1) e não é necessária a administração concomitante de cilastatina (um inibidor da DHP).

5. PROPRIEDADES FARMACÉUTICAS

5.1 Excipientes: carbonato de sódio anidro.

5.2 Prazo de validade: 4 anos.

5.3 Precauções especiais paro o armazenamento:

Manter longe do alcance e da vista das crianças. Não use este medicamento se a data de validade impressa na embalagem (Exp.) tiver passado. A data refere-se ao último dia do mês. Não congelar. Conservar a temperatura inferior a 30°C, na embalagem original.

Recomenda-se a utilização de soluções de Meronia® preparadas de fresco para a injecção e infusão IV. Uma vez preparada, a solução deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizado de imediato, deve conservar-se refrigerado (2 a 8°C) por um período não superior a 12 horas; apenas se necessário.

As soluções de Meronia® não devem congelar-se.

Cada frasco para injectáveis deve ser utilizado apenas uma vez e qualquer solução restante deve ser eliminada. Os medicamentos não devem ser eliminados nos esgotos ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como pode eliminar medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

5.4 Categorias legais:

Só pode ser vendido mediante receita médica.

6. NOME DO FABRICANTE: DEMO, S.A. 21^e km National Road Athens – Lamia, 145 68 Krioneri – Attica, GRECIA.

7. PROPRIETÁRIO DE REGIST