

meropeném tri-hidratado

Bula para o profissional da saúde

Pó para Solução Injetável

500 mg / 1g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

meropeném tri-hidratado
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável 500 mg ou 1g: Embalagem com 25 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de meropeném 500 mg contém:

meropeném tri-hidratado*570 mg
excipiente** q.s.p 1 frasco-ampola

* Cada 570 mg de meropeném tri-hidratado equivale à 500 mg de meropeném anidro.

**Excipiente: carbonato de sódio.

Cada frasco-ampola de meropeném 1 g contém:

meropeném tri-hidratado* 1,14g
excipiente q.s.p 1 frasco-ampola

*Cada 1,14 g de meropeném tri-hidratado equivale à 1 g de meropeném anidro.

**Excipiente: carbonato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos e crianças

O meropeném tri-hidratado é indicado para o tratamento das seguintes infecções causadas por uma única ou múltiplas bactérias suscetíveis e para o tratamento empírico antes da identificação do microrganismo causador:

- Infecções do trato respiratório inferior;
- Infecções do trato urinário, incluindo infecções complicadas;
- Infecções intra-abdominais;
- Infecções ginecológicas, incluindo infecções puerperais;
- Infecções de pele e anexos;
- Meningite;
- Septicemia;
- Tratamento empírico, incluindo monoterapia inicial para infecções presumidamente bacterianas, em pacientes neutropênicos;
- Infecções polimicrobianas: devido ao seu amplo espectro de atividade bactericida contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, meropeném tri- hidratado é eficaz para o tratamento de infecções polimicrobianas;
- Fibrose cística: meropeném tri- hidratado intravenoso tem sido utilizado eficazmente em pacientes com fibrose cística e infecções crônicas do trato respiratório inferior, tanto como monoterapia, quanto em associação com outros agentes antibacterianos. O patógeno não tem sido sempre erradicado nestes tratamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O meropeném tri- hidratado é estável em testes de suscetibilidade que podem ser realizados utilizando-se os sistemas de rotina normal. Testes *in vitro* mostram que meropeném tri- hidratado pode atuar de forma sinérgica com vários antibióticos. Demonstrou-se que meropeném tri- hidratado tanto *in vitro* quanto *in vivo*, possui um efeito pós-antibiótico contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos.

O meropeném tri- hidratado é ativo *in vitro* contra muitas cepas resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos. Isto é explicado parcialmente pela maior estabilidade às beta-lactamases. A atividade *in vitro* contra cepas resistentes às classes de antibióticos não relacionadas, como aminoglicosídeos ou quinolonas, é normal.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, e informações locais sobre resistências são importantes particularmente quando relacionadas ao tratamento de infecções

graves. Se necessário, deve-se procurar aconselhamento de um especialista quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções, é questionável.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O meropeném tri- hidratado é um antibiótico carbapenêmico para uso parenteral que é estável à deidropeptidase-I humana (DHP-I). O meropeném tri- hidratado é estruturalmente similar ao imipeném.

O meropeném tri- hidratado exerce sua ação bactericida através da interferência com a síntese da parede celular bacteriana. A facilidade com que penetra nas células bacterianas, seu alto nível de estabilidade à maioria das serinas betalactamases e sua alta afinidade pelas múltiplas proteínas ligantes de penicilina (PBPs), explicam a potente atividade bactericida de meropeném tri- hidratado contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas. As concentrações bactericidas estão geralmente dentro do dobro da diluição das concentrações inibitórias mínimas (CIMs).

Mecanismos de resistência

A resistência bacteriana ao meropeném tri- hidratado pode ser resultado de um ou mais fatores: (1) redução da permeabilidade da membrana externa das bactérias gram-negativas (devido a produção reduzida de porinas); (2) redução da afinidade dos PBPs alvos; (3) aumento da expressão dos componentes da bomba de efluxo; e (4) produção de beta-lactamases que possuem hidrolisar os carbapenêmicos.

Em algumas regiões foram relatados agrupamentos localizados de infecções devido à resistência bacteriana a carbapenêmicos.

A suscetibilidade ao meropeném tri- hidratado de um dado clínico isolado deve ser determinada por métodos padronizados. As interpretações dos resultados dos testes podem ser realizadas de acordo com as doenças infecciosas locais e diretrizes de microbiologia clínica.

O espectro antibacteriano do meropeném tri- hidratado inclui as seguintes espécies, baseadas na experiência clínica e nas diretrizes terapêuticas:

Espécies comumente suscetíveis: Aeróbios gram-positivos

Enterococcus faecalis (note que *E. faecalis* pode naturalmente apresentar suscetibilidade intermediária), *Staphylococcus aureus* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSA são resistentes ao meropeném tri- hidratado), espécies de *Staphylococcus*, incluindo *Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSA são resistentes ao meropeném tri- hidratado), *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* grupo B), grupo *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* e *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* grupo A).

Espécies comumente suscetíveis: Aeróbios gram-negativos

Citrobacter freundii, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*; *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Espécies comumente suscetíveis: Anaeróbios gram-positivos

Clostridium perfringens, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, espécies de *Peptostreptococcus* (incluindo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*).

Espécies comumente suscetíveis: Anaeróbios gram-negativos

Bacteroides caccae, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*.

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema: Aeróbios gram-positivos

Enterococcus faecium (*E. faecium* pode apresentar naturalmente suscetibilidade intermediária mesmo sem mecanismos de resistência adquiridos).

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema: Aeróbios gram-negativos

Espécies de *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Microrganismos inerentemente resistentes: Aeróbios gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia e espécies de *Legionella*.

Outros microrganismos inerentemente resistentes

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

A literatura de microbiologia médica publicada descreve suscetibilidade ao meropeném tri- hidratado in vitro de várias outras espécies de bactérias. No entanto, o significado clínico desses achados in vitro é incerto. Aconselhamento sobre o significado clínico dos achados in vitro deve ser obtido a partir de doenças infecciosas locais, com especialistas em microbiologia clínica local e com diretrizes profissionais locais.

Propriedades Farmacocinéticas

Em pacientes saudáveis a meia-vida de eliminação de meropeném tri- hidratado é de aproximadamente 1 hora; o volume de distribuição médio é de aproximadamente 0,25 L/kg e o *clearance* médio é de 239 mL/min a 500 mg caindo para 205 mL/min a 2g. Doses de 500, 1000 e 2000 mg de meropeném tri-hidratado em uma infusão de 30 minutos resulta em valores médios de $C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 23, 49 e 115 µg/mL respectivamente, os valores correspondentes da ASC foram de 39,3, 62,3 e 153 µg.h/mL. Após infusão por 5 minutos, os valores de $C_{\text{máx}}$ são 52 e 112 µg/mL após doses de 500 e 1000 mg, respectivamente. Quando doses múltiplas são administradas a indivíduos com função renal normal, em intervalos de 8 horas, não há ocorrência de acúmulo de meropeném tri- hidratado.

Um estudo com 12 pacientes com meropeném tri- hidratado 1000 mg administrado a cada 8 horas para infecções intra-abdominais pós-cirurgia demonstrou um $C_{\text{máx}}$ e tempo de meia-vida comparáveis como os de pacientes normais, porém apresentou maior volume de distribuição 27 L.

Distribuição

A ligação média de meropeném tri- hidratado às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 2% e foi independente da concentração. O meropeném tri- hidratado demonstrou ter boa penetração em vários tecidos e fluidos corporais: incluindo pulmões, secreções brônquicas, bile, líquor, tecidos ginecológicos, da pele, fáscia, músculo e exsudato peritoneal.

Metabolismo

O meropeném tri- hidratado é metabolizado por hidrólise do anel beta-lactâmico gerando um metabólito microbiologicamente inativo. In vitro, meropeném tri- hidratado apresenta uma reduzida suscetibilidade para hidrólise por deidropeptidase-1 (DHP-I) humana, comparada ao imipeném e não é requerida a coadministração de um inibidor de DHP-I.

Eliminação

O meropeném tri- hidratado é primariamente excretado inalterado pelos rins; aproximadamente 70% (50-70%) da dose é excretada inalterada em 12 horas. Mais de 28% é recuperado como metabólito microbiologicamente inativo. A eliminação fecal representa somente 2% da dose aproximadamente. O *clearance* renal medido e o efeito da probenecida mostram que o meropeném tri- hidratado sofre filtração e secreção tubular.

Insuficiência renal

Distúrbios renais resultam em um aumento da ASC plasmática e do tempo de meia-vida de meropeném tri- hidratado. Há aumentos da ASC de 2,4 vezes em pacientes com distúrbios renais moderados (CrCL 33-74 mL/min), aumento de 5 vezes em pacientes com distúrbios renais graves (CrCL 4-23 mL/min) e aumento de 10 vezes em pacientes que fazem hemodiálise (CrCL < 2 mL/min) quando comparado com pacientes saudáveis (CrCL > 80 mL/min). A ASC do metabólito aberto do anel microbiologicamente inativo também aumentou consideravelmente em pacientes com distúrbios renais. São necessários ajustes de dose em indivíduos com disfunção renal moderada ou grave (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

O meropeném tri- hidratado é eliminado por hemodiálise com *clearance* aproximadamente 4 vezes maior que em pacientes anúricos.

Insuficiência hepática

Um estudo em pacientes com cirrose alcoólica não demonstrou efeito da doença hepática na farmacocinética do meropeném tri- hidratado após doses repetidas.

Pacientes adultos

Os estudos farmacocinéticos realizados em pacientes não demonstraram diferenças farmacocinéticas significativas em relação a indivíduos saudáveis com função renal equivalente. Um modelo populacional desenvolvido a partir dos dados de 79 pacientes com infecção intra-abdominal ou pneumonia mostraram uma dependência do volume central sobre o peso e o *clearance*, e sobre o *clearance* da creatinina e a idade.

Crianças

A farmacocinética em lactentes e crianças com infecção nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg apresentou valores de $C_{\text{máx}}$ aproximados aos dos valores em adultos nas doses de 500, 1.000 e 2.000 mg, respectivamente. A comparação demonstrou farmacocinética consistente entre as doses e os tempos de meia-vida semelhante à dos adultos para todos os indivíduos, exceto nos mais jovens (< 6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). Os valores médios de *clearance* do meropeném tri- hidratado foram 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 em até 12 horas como meropeném tri- hidratado e mais de 12% como metabólito. As concentrações de meropeném tri- hidratado no líquido cefalorraquidiano das crianças com meningite são de aproximadamente 20% dos níveis plasmáticos correntes embora haja uma variabilidade individual significativa. A farmacocinética de meropeném tri- hidratado em neonatos requerendo tratamento anti-infeccioso apresentou aumento do *clearance* em neonatos com cronologia ou idade gestacional maior, com uma meia-vida média de eliminação de 2,9 horas. A simulação de Monte Carlo baseada no modelo de população PK demonstrou que o regime de dose de 20 mg/kg a cada 8 horas atingiu 60% T > CIM para *P. aeruginosa* em 95% dos neonatos prematuros e em 91% dos neonatos a termo.

Idosos

Estudos farmacocinéticos em pacientes idosos saudáveis (65-80 anos) demonstraram redução do *clearance* plasmático correlacionado com a redução do *clearance* da creatinina associada à idade e com a pequena redução do *clearance* renal. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes idosos, exceto em casos de distúrbios renais moderados a graves (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Dados de segurança pré-clínico

Estudos em animais indicam que meropeném tri- hidratado é bem tolerado pelos rins. Evidência histológica de dano tubular renal foi observado em camundongos e em cães apenas em doses de 2000 mg/kg ou mais.

O meropeném tri- hidratado é geralmente bem tolerado pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Foram observados efeitos apenas com doses muito altas de 2000 mg/kg ou mais.

A DL₅₀ I.V. de meropeném tri- hidratado em roedores é superior a 2000 mg/kg. Em estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração foram observados apenas efeitos menores, incluindo um pequeno decréscimo nos parâmetros dos glóbulos vermelhos e um aumento no peso do fígado em cães, com dose de 500 mg/kg.

Não houve evidência de potencial mutagênico nos 5 testes realizados e nenhuma evidência de toxicidade reprodutiva, incluindo potencial teratogênico, em estudos nas doses mais altas possíveis em ratos e macacos (o nível de dose sem efeito de uma pequena redução no peso corpóreo F1 em rato foi 120 mg/kg).

Não houve evidência de suscetibilidade aumentada ao meropeném tri- hidratado em animais jovens em comparação com animais adultos. A formulação intravenosa foi bem tolerada em estudos em animais. A formulação intramuscular causou necrose reversível no local da injeção.

Um único metabólito de meropeném tri- hidratado teve um perfil similar de baixa toxicidade em estudos em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Meropeném tri-hidratado é contraindicado a pacientes que demonstraram hipersensibilidade ao produto.

Pacientes com história de hipersensibilidade a antibióticos carbapenêmicos, penicilinas ou outros antibióticos betalactâmicos também podem ser hipersensíveis ao meropeném tri-hidratado I.V. Como ocorre com todos os antibióticos betalactâmicos, raras reações de hipersensibilidade (reações graves e ocasionalmente fatais) foram relatadas (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As reações adversas cutâneas graves (RACG), como a síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme (EM) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foram relatadas em pacientes que receberam meropeném tri-hidratado I.V (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, meropeném tri-hidratado deve ser retirado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Foi relatada rabdomiólise com o uso de meropeném tri- hidratado. Se forem observados sinais ou sintomas de rabdomiólise, o meropeném tri- hidratado deve ser descontinuado e iniciada a terapia adequada.

Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de microrganismos não suscetíveis, sendo então necessárias repetidas avaliações de cada paciente. Raramente, foi relatada a ocorrência de colite pseudomembranosa com o uso de meropeném tri-hidratado I.V, assim como ocorre com praticamente todos os antibióticos. Desse modo, é importante considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa em pacientes que apresentem diarreia em associação ao uso de meropeném tri-hidratado I.V.

Não é recomendado o uso concomitante de meropeném tri-hidratado e ácido valproico/valproato de sódio. O meropeném tri-hidratado pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Foram relatados casos de crises convulsivas durante o tratamento com meropeném tri- hidratado. Esses casos ocorreram mais frequentemente em pacientes com perturbações do SNC (por exemplo, lesões cerebrais ou história de convulsões) ou com meningite bacteriana e/ou comprometimento da função renal. Recomenda-se o ajuste da dose em pacientes com idade avançada e/ou pacientes adultos com clearance da creatinina de 50 mL/min, ou menor.

Uso pediátrico: A eficácia e a tolerabilidade em neonatos com idade inferior a 3 meses não foram estabelecidas. Portanto, meropeném tri-hidratado não é recomendado para uso abaixo desta faixa etária.

Uso em pacientes com insuficiência renal: Vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: Pacientes portadores de alterações hepáticas preexistente devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com meropeném tri-hidratado.

Um teste de *Coombs* direto ou indireto poderá apresentar-se positivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não foram realizados estudos relacionados com a habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, ao dirigir ou operar máquinas deve-se levar em conta que foram relatados casos de dores de cabeça, parestesia e convulsões durante o uso de meropeném tri-hidratado.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: A segurança de meropeném-tri-hidratado na gravidez humana não foi estabelecida, apesar dos estudos em animais não terem demonstrado efeitos adversos no feto em desenvolvimento. O meropeném-tri-hidratado não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais para a mãe justifiquem os riscos potenciais para o feto.

Lactação: Foram relatados casos de excreção de meropeném tri- hidratado no leite materno. Este medicamento não deve ser usado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

Meropeném tri-hidratado é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez.

Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida compete com meropeném tri- hidratado pela secreção tubular ativa, e então, inibe a excreção renal do meropeném tri- hidratado, provocando aumento da meia-vida de eliminação e da concentração plasmática de meropeném tri- hidratado. Uma vez que a potência e a duração da ação de meropeném tri- hidratado dosado sem a probenecida são adequadas, não se recomenda a coadministração de meropeném tri-hidratado e probenecida. O efeito potencial de meropeném tri-hidratado sobre a ligação de outros fármacos às proteínas plasmáticas ou sobre o metabolismo não foi estudado. No entanto, a ligação às proteínas é tão baixa que não se espera que haja interação com outros fármacos, considerando-se este mecanismo.

Foram relatadas reduções nas concentrações plasmáticas de ácido valproico quando coadministrado com agentes carbapenêmicos resultando na diminuição de 60-100% dos níveis de ácido valproico em aproximadamente dois dias. Devido ao rápido início e ao prolongamento da redução da concentração, a coadministração de meropeném tri-hidratado em pacientes estabilizados com ácido valproico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O meropeném tri-hidratado foi administrado concomitantemente com muitos outros medicamentos sem interações adversas aparentes. Entretanto, não foram conduzidos estudos de interação com fármacos específicos, além do estudo com a probenecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto antes da reconstituição: Frasco-ampola contendo pó branco a quase amarelo.

Características do produto após reconstituição: Solução límpida incolor à levemente amarelada.

Meropeném tri hidratado_pó liof inj_VPS_V13

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Armazenamento após a reconstituição

A solução para injeção intravenosa em bolus deve ser preparada dissolvendo o produto meropeném tri-hidratado em água para injeção, com concentração final de 50 mg/mL. A solução preparada para injeção intravenosa em bolus demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) ou 16 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C).

A solução para infusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o produto meropeném tri-hidratado em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução para infusão de glicose 5% (dextrose), com concentração final de 1 a 20 mg/mL. A solução preparada para infusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9% demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) ou 15 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C). Soluções de meropeném tri-hidratado preparadas com solução de glicose 5% (dextrose) devem ser utilizadas imediatamente.

Após preparo, as soluções de meropeném tri-hidratado não devem ser congeladas.

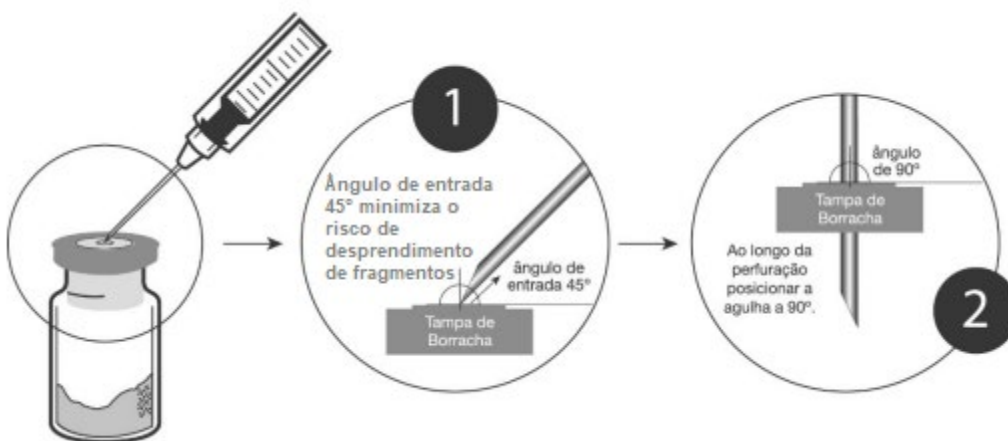
As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Orientações quanto à perfuração de tampa butílicas

- A tampa butílica deve ser perfurada dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-lo a 90°, conforme figura abaixo;



- Se houver necessidade de mais perfurações, estas também devem ocorrer no círculo central, mas não no mesmo local perfurado anteriormente;
- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (círculo central).

De acordo com a Farmacopeia USP, é recomendada a utilização de agulha com calibre de 0,8mm para perfuração da tampa.

Referências bibliográficas:

Farmacopéia USP (United States Pharmacopeia) do capítulo NF 381.

Roth, Jonathan V. MD, PhD. How to Enter a Medication Vial Without Coring. Anesthesia & Analgesia 104. 6 (2007). P. 1615.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Meropeném tri hidratado_pó liof inj_VPS_V13

Adultos

A faixa de dosagem é de 1,5 g a 6,0 g diários, divididos em três administrações.

Dose usual: 500 mg a 1 g, por administração intravenosa a cada 8 horas, dependendo do tipo e da gravidade da infecção, da suscetibilidade conhecida ou esperada do(s) patógeno(s) e das condições do paciente.

Exceções:

- 1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 1 g a cada 8 horas.
- 2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 2 g a cada 8 horas.

Quando se tratar de infecções conhecidas ou suspeitas de serem causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, recomenda-se doses de pelo menos 1 g a cada 8 horas para adultos (dose máxima aprovada é de 6 g por dia, divididos em 3 doses) e doses de pelo menos 20 mg/kg a cada 8 horas para crianças (a dose máxima aprovada é de 120 mg/kg por dia, divididos em 3 doses).

Testes regulares de suscetibilidade são recomendados no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. O meropeném tri-hidratado deve ser administrado como injeção intravenosa em *bolus* por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa por aproximadamente 15 a 30 minutos (vide item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO – Armazenamento após a reconstituição). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de *bolus* de 2 g.

Posologia para adultos com função renal alterada

A dose deve ser reduzida em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 51 mL/min, como esquematizado abaixo:

| Clearance de creatinina (mL/min) | Dose (baseada na faixa de unidade de dose de 500 mg a 2,0 g a cada 8 horas), veja acima | Frequência |
|---|--|-------------------|
| 26 – 50 | 1 unidade de dose | a cada 12 horas |
| 10 – 25 | ½ unidade de dose | a cada 12 horas |
| < 10 | ½ unidade de dose | a cada 24 horas |

O meropeném tri-hidratado é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessária a continuidade do tratamento com meropeném-tri-hidratado, recomenda-se que no final do procedimento de hemodiálise o tratamento efetivo seja reinstituído na dosagem adequada baseada no tipo e gravidade da infecção.

Não existe experiência com diálise peritoneal.

Uso em adultos com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para idosos com função renal normal ou com valores de *clearance* de creatinina superiores a 50 mL/min.

Crianças

Para crianças acima de 3 meses de idade e até 12 anos, a dose intravenosa é de 10 a 40 mg/kg a cada 8 horas, dependendo do tipo e da gravidade da infecção, da suscetibilidade conhecida ou esperada do(s) patógeno(s) e das condições do paciente. Em crianças com peso superior a 50 kg, deve ser utilizada a posologia para adultos.

Exceções:

- 1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 20 mg/kg a cada 8 horas.
- 2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 40 mg/kg a cada 8 horas.

O meropeném tri-hidratado deve ser administrado como injeção intravenosa em *bolus* por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa por aproximadamente 15 a 30 minutos (vide item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO – Armazenamento após a reconstituição). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de *bolus* de 40 mg/kg.

Não há experiência em crianças com função renal alterada.

Se deixar de administrar uma injeção de meropeném tri-hidratado, esta deve ser administrada assim que possível. Geralmente, não se deve administrar duas injeções ao mesmo tempo.

Reconstituição e Compatibilidade

Para injeção intravenosa em *bolus*, meropeném tri-hidratado deve ser reconstituído em água estéril para injeção (10 mL para cada 500 mg). Essa reconstituição fornece uma solução de concentração final de aproximadamente 50 mg/mL. A solução reconstituída é incolor ou levemente amarelada.

| Frasco | Conteúdo do diluente a ser adicionado |
|--------|---------------------------------------|
| 500 mg | 10 mL |
| 1 g | 20 mL |

Para infusão intravenosa, os frascos-ampolas de meropeném tri-hidratado podem ser diretamente reconstituídos com um fluido de infusão compatível (como listado no item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO – Armazenamento após reconstituição) e posteriormente, a esta diluição pode ser adicionada a outra solução de infusão compatível, conforme necessário.

Utilizar preferencialmente soluções de meropeném tri-hidratado recém-preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de meropeném tri-hidratado mantêm potência satisfatória em temperatura ambiente (15°C-30°C) ou sob refrigeração (2°C-8°C), como apresentando no item Cuidados de Armazenamento – Armazenamento após a reconstituição.

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

O meropeném tri-hidratado não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos. As soluções de meropeném tri-hidratado não devem ser congeladas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O meropeném tri-hidratado é geralmente bem tolerado. As reações adversas raramente levaram à interrupção do tratamento. As reações adversas graves são raras.

As reações adversas a seguir foram identificadas durante os estudos clínicos e experiências pós-comercialização com meropeném tri-hidratado:

Reações adversas por categoria de frequência SOC (Classe de Sistema de Órgãos) e CIOMS listados por ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

| Classe de Sistema de Órgãos | Muito comum ≥ 1/10 | Comum ≥ 1/100 a < 1/10 | Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100 | Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 | Muito rara < 1/10.000 | Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) |
|---|-----------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------|---|
| Infecções e infestações | | | Candidíase oral e Candidíase vaginal | | | |
| Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático | | Trombocitemia | Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenia, Eosinofilia | | | Agranulocitose*, Anemia hemolítica* |
| Distúrbios do sistema imune | | | | | | Manifestações de anafilaxia*, angioedema* |
| Distúrbios do metabolismo e nutrição | | | Hipocalemia | | | |
| Distúrbios psiquiátricos | | | Alucinação, Depressão | <i>Delirium*</i> | | |
| Distúrbios de sistema nervoso | | Cefaleia | Convulsões, Parestesia, Insônia, Agitação, Confusão, Nervosismo, Ansiedade | | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|---|--|--|---|
| Distúrbios cardiovasculares | | | Insuficiência cardíaca, Parada cardíaca, Taquicardia, Hipertensão, Infarto do miocárdio, Bradicardia, Hipotensão, Síncope | | | |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | | | Dispneia, Asma, Tosse, Edema Pulmonar, Embolia pulmonar | | | |
| Distúrbios gastrintestinais | | Dor abdominal, Diarreia, Vômito, Náusea | Anorexia, Flatulência, Dispepsia, Obstrução intestinal | | | Colite pseudomembranosa* |
| Distúrbios hepatobiliares | | Aumento da alanina-aminotransaminase, Aumento das aspartato-aminotransferase, Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, Aumento da desidrogenase láctica sanguínea | Aumento da bilirrubina sanguínea, Aumento da gama-glutamilttransferase | | | |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos | | Rash | Prurido, Urticária | | | Necrólise epidérmica tóxica*, Síndrome de <i>Stevens Johnson</i> *, Eritema multiforme*, Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, Pustulose exantemática generalizada aguda* |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo | | | | | | Rabdomiólise* |
| Distúrbios renais e urinários | | | Disúria, Disfunção Renal, Incontinência Urinária | | | |
| Distúrbios gerais e do local de aplicação | | Inflamação | Tromboflebitas, Dor | | | |
| Alterações laboratoriais | | | Aumento da creatinina no sangue, Aumento da ureia no sangue. | | | |

* Reações adversas identificadas pós-comercialização

Descrição das reações adversas selecionadas

Síndrome de Kounis

A síndrome de Kounis (síndrome coronariana aguda associada a uma reação alérgica) foi relatada com outros antibióticos beta-lactâmicos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

É improvável que ocorra a superdose intencional, com meropeném tri-hidratado embora a superdose possa ocorrer, particularmente, em pacientes com disfunção renal. Experiências limitadas na pós-comercialização indicam que se ocorrer um efeito adverso decorrente de superdose, este não será diferente dos descritos no item 9. REAÇÕES ADVERSAS e será geralmente de gravidade leve e solucionado com a suspensão do tratamento ou redução da dose. O tratamento sintomático deve ser considerado.

Em indivíduos com função renal normal ocorrerá rápida eliminação renal.

Hemodiálise removerá meropeném tri-hidratado e seu metabólito.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.0034

Farm. Resp. Subst: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 02/02/2024.

Produzido por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 – São Paulo – SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



CENTRAL DE ATENDIMENTO

www.eurofarma.com

euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---------------|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 12/05/2015 | 0416460/15-1 | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | VPS | Pó liofilizado para solução injetável - 500mg ou 1g |
| 09/04/2018 | 0273934/18-8 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas Dizeres legais | VPS | Pó liofilizado para solução injetável - 500mg ou 1g |
| 09/01/2019 | 0019684/19-3 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas | VPS | Pó liofilizado para solução injetável - 500mg ou 1g |
| 18/10/2019 | 2525945/19-8 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| 27/08/2020 | 2886862/20-5 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 1. Indicações 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 7. cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| 08/12/2020 | 4340355/20-7 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 9. Reações Adversas. | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| 18/12/2020 | 4481237/20-0 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |

| | | | | | | | | | |
|---------------|---------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---|-----|---|
| 23/12/2020 | 4555571/20-1 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| 12/02/2021 | 0576201/21-4 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 3. Características farmacológicas | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| 01/12/2021 | 4726939/21-1 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| 07/03/2023 | 0227962/23-1 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar Dizeres Legais | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| 19/10/2023 | 1120493/23-4 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |
| Não aplicável | Não aplicável | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas 10. Superdose | VPS | Pó para Solução Injetável - 500mg ou 1g |