

meropeném tri-hidratado

Blau Farmacêutica S.A.

Pó para solução injetável 500 mg e 1000 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE RDC 47/09

meropeném tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

meropeném tri-hidratado 500 mg e 1000 mg: Caixas com 1, 10 ou 25 frascos-ampola de vidro transparente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de meropeném tri-hidratado 500 mg contém 570 mg de meropeném (tri-hidratado), equivalente a 500 mg de meropeném anidro.

Cada frasco-ampola de meropeném tri-hidratado 1000 mg contém 1140 mg de meropeném (tri-hidratado), equivalente a 1000 mg de meropeném anidro.

Excipiente: carbonato de sódio anidro.

I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE 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 microorganismo 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;
- Septicemia;
- Meningite;
- 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 é eficaz para o tratamento de infecções polimicrobianas;
- Fibrose cística: meropeném 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 é estável em testes de suscetibilidade que podem ser realizados utilizando-se os sistemas de rotina normal. Testes *in vitro* mostram que meropeném pode atuar de forma sinérgica com vários antibióticos. Demonstrou-se que meropeném, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, possui um efeito pós-antibiótico contra microorganismos gram-positivos e gram-negativos.

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

O meropeném 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 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 pode ser resultado de um ou mais fatores: (1) redução da permeabilidade da membrana externa das bactérias gram-negativas (devido à produção reduzida de porinas); (2) redução da afinidade dos PBPs alvo; (3) aumento da expressão dos componentes da bomba de efluxo; e (4) produção de beta-lactamases que possam hidrolisar os carbapenêmicos.

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

A suscetibilidade ao meropeném 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 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), espécies de *Staphylococcus*, incluindo *Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina,

incluindo o MRSE são resistentes ao meropeném), *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*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *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*.

Organismos inerentemente resistentes: Aeróbios gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia e espécies de *Legionella*.

Outros organismos inerentemente resistentes

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

A literatura de microbiologia médica publicada descreve suscetibilidade ao meropeném *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 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, 1.000 e 2.000 mg em uma infusão de 30 minutos resulta em valores médios de C_{max} de aproximadamente 23, 49 e 115 µg/mL respectivamente, os valores da AUC foram de 39,3, 62,3 e 153 µg.h/mL. Após infusão por 5 minutos os valores de C_{max} 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.

Um estudo com 12 pacientes com meropeném 1000 mg administrado a cada 8 horas para infecções intra-abdominais pós-cirurgia demonstrou uma C_{max} 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 às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 2% e foi independente da concentração. O meropeném demonstrou ter boa penetração em vários tecidos e fluidos corporais, incluindo pulmões, secreções brônquicas, bile, líquido, tecidos ginecológicos, pele, fáscia, músculo e exsudato peritoneal.

Metabolismo

O meropeném é metabolizado por hidrólise do anel beta-lactâmico gerando um metabólito microbiologicamente inativo. *In vitro* o meropeném 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 é primariamente excretado inalterado pelos rins; aproximadamente 70% (50-75%) da dose é excretada inalterada em 12 horas. Mais de 28% é recuperado como metabólito microbiologicamente inativo. A eliminação fecal representa 2% da dose, aproximadamente. O clearance renal medido e o efeito da probenecida mostram que o meropeném sofre filtração e secreção tubular.

Insuficiência renal

Distúrbios renais resultam em um aumento da AUC plasmática e do tempo de meia-vida de meropeném. Há aumentos da AUC de 2,4 vezes em pacientes com distúrbios renais moderados (CLCr 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 (CLCr < 2 mL/min) quando comparado com pacientes saudáveis (CLCr >80 mL/min). A AUC 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 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 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_{max} 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 a dos adultos para todos os indivíduos, exceto os mais jovens (< 6 meses t_{1/2} 1,6 horas). Os valores médios de clearance do meropeném 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 e mais de 12% como metabólito. As concentrações de meropeném 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 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 não 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-clínica

Estudos em animais indicam que meropeném é bem tolerado pelos rins. Evidência histológica de dano tubular renal foi observado em camundongos e em cães apenas em doses de 2.000 mg/kg ou mais.

O meropeném é geralmente bem tolerado pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Foram observados efeitos apenas com doses muito altas de 2.000 mg/kg ou mais.

A DL50 I.V. de meropeném em roedores é superior a 2.000 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 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 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 beta-lactâmicos também podem ser hipersensíveis ao meropeném tri-hidratado.

Como ocorre com todos os antibióticos beta-lactâmicos, raras reações de hipersensibilidade (reações graves e ocasionalmente fatais) foram relatadas (vide item 9. Reações Adversas).

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 (vide item 9. Reações Adversas). Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, meropeném deve ser retirado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de microorganismos 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, 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.

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

Foram relatados casos de crises convulsivas durante o tratamento com meropeném. 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 inferior a 50 mL/min, ou menor.

Uso pediátrico: A eficácia e a tolerabilidade em neonatos com idade inferior a 3 meses não foram estabelecidas. Portanto, o 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 preexistentes 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 no leite materno. O meropeném tri-hidratado não deve ser usado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

O 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 pela secreção tubular ativa e, então, inibe a excreção renal do meropeném, provocando aumento da meia-vida de eliminação e da concentração plasmática de meropeném. Uma vez que a potência e a duração da ação de meropeném 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 valpróico quando coadministrado com agentes carbenicâmicos resultando na diminuição de 60-100% dos níveis de ácido valpróico 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 valpróico 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

O meropeném tri-hidratado deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e pode ser utilizado por até 24 meses a partir da data de fabricação. Proteger da luz e umidade. Não congelar.

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 temperaturas até 25°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 temperaturas até 25°C ou 15 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C). Soluções de meropeném tri-hidratado reconstituídas com solução de glicose 5% (dextrose) devem ser utilizadas imediatamente.

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

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: pó cristalino branco a amarelado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

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

Dose usual: 500 mg a 1000 mg, 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 1000 mg a cada 8 horas.
- 2) Meningite/Fibrose Cística – a dose deve ser de 2 g a cada 8 horas.

Quando tratar-se de infecções conhecidas ou suspeitas de serem causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, recomenda-se doses de pelo menos 1000 mg a cada 8 horas para adultos (a dose máxima não deve ultrapassar 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 não deve ultrapassar 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)	Frequência
26 – 50	1 unidade de dose	a cada 12 horas
10 – 25	1/2 unidade de dose	a cada 12 horas
<10	1/2 unidade de dose	a cada 24 horas

O meropeném tri-hidratado é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração; caso seja necessário 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. As soluções reconstituídas são claras ou amarelo-pálidas.

Frasco	Conteúdo do diluente a ser adicionado
500 mg	10 mL
1000 mg	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 de 15°C e 25°C ou sob refrigeração (2 a 8°C), como apresentado no item “7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento – Armazenamento após 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 com os dados disponíveis)
Infecções e Infestações			Candidíase oral e 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	Delirium*		
Distúrbios do 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 gastrointestinais		Dor Abdominal, Diarreia, Vômito, Náusea	Anorexia, Flatulência, Dispepsia, Obstrução Intestinal			Colite pseudomembranosa*
Distúrbios hepatobiliares		Aumento da alaninaaminotransaminase, Aumento das aspartatoaminotransferase, Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, Aumento da desidrogenase láctica sanguínea	Aumento da bilirrubina sanguínea, Aumento da gama-glutamilttransferase			
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Rash	Prurido, urticária			Necrólise epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens Johnson*, Eritema multiforme*, Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, Pustulose exantemática generalizada aguda*
Distúrbios renais e urinários			Disúria, Disfunção Renal, Incontinência Urinária			
Distúrbios gerais e do local da aplicação		Inflamação	Tromboflebites, dor			
Alterações laboratoriais			Creatinina no Sangue Aumentada, Ureia no Sangue Aumentada			

* Reações adversas identificadas pós-comercialização

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.

II – DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.1637.0187

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF/SP: 10.878

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - n° 2833 - Prédio 100 CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

Avenida Pedro Ludovico s/n, Qd. 2, Lotes 06 a 09 / 50 a 52,

Bairro: Residencial Pedro Ludovico,

CEP.: 75124-884, Anápolis, Goiás.

CNPJ nº 58.430.828/0015-65

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/07/2021.

Anexo B
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. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/07/2023	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/07/2023	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/07/2023	Dizeres Legais	VPS	500 MG PO SOL INJ IV CT FA VD III TRANS 500 MG PO SOL INJ IV CT 10 FA VD III TRANS 500 MG PO SOL INJ IV CT 25 FA VD III TRANS 1000 MG PO SOL INJ IV CT FA VD III TRANS 1000 MG PO SOL INJ IV CT 10 FA VD III TRANS 1000 MG PO SOL INJ IV CT 25 FA VD III TRANS
26/09/2022	4740457/22-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/09/2022	4740457/22-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/09/2022	Emissão inicial	VPS	500 MG PO SOL INJ IV CT FA VD III TRANS 500 MG PO SOL INJ IV CT 10 FA VD III TRANS 500 MG PO SOL INJ IV CT 25 FA VD III TRANS 1000 MG PO SOL INJ IV CT FA VD III TRANS 1000 MG PO SOL INJ IV CT 10 FA VD III TRANS 1000 MG PO SOL INJ IV CT 25 FA VD III TRANS