

meropeném tri-hidratado

Eugia Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para Solução Injetável

500 mg e 1 g

Bula para o profissional de saúde

meropeném

Medicamento Genérico Lei N° 9.787, de 1999

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

meropeném

Medicamento Genérico Lei N° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

meropeném 500 mg pó para solução injetável possui as apresentações:

- Cartucho com 1 frasco-ampola
- Cartucho com 10 frascos-ampola
- Cartucho com 10 frascos-ampola acompanhados de 10 bolsas contendo 100 mL de cloreto de sódio 0,9% (sistema fechado).
- Cartucho com 01 frasco-ampola acompanhado de 01 bolsa contendo 100 mL de cloreto de sódio 0,9% (sistema fechado).

meropeném 1 g pó para solução injetável possui as apresentações:

- Cartucho com 1 frasco-ampola
- Cartucho com 10 frascos-ampola
- Cartucho com 10 frascos-ampola acompanhados de 10 bolsas contendo 100 mL de cloreto de sódio 0,9% (sistema fechado).
- Cartucho com 01 frasco-ampola acompanhado de 01 bolsa contendo 100 mL de cloreto de sódio 0,9% (sistema fechado).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

Meropeném tri-hidratado..... 570mg*

*Equivalente a 500mg de meropeném.

Excipiente: carbonato de sódio anidro.

Cada frasco-ampola contém:

Meropeném tri-hidratado..... 1140mg*

*Equivalente a 1g de meropeném.

Excipiente: carbonato de sódio anidro.

Cada ampola de diluente contém:

Água para injeção..... 10 mL

Cada bolsa de diluente contém:

Cloreto de sódio.....0,9g

Excipientes: água para injeção q.s.p.....100mL

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos e crianças

O meropeném 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;
- 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 microrganismos 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 a 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 da bactéria Gram-negativa (devido à 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 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 espécies *Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSA 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*.

Microrganismos inerentemente resistentes: Aeróbios Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia e espécies de *Legionella*.

Outros microrganismos inerentemente resistentes

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

A literatura 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 de meropeném em uma infusão de 30 minutos resulta em valores médios de C_{\max} de aproximadamente 23, 49 e 115 µg/mL respectivamente, os valores correspondentes 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 1.000 mg administrado a cada 8 horas para infecções intra-abdominais pós-cirurgia demonstrou um C_{\max} e tempo de meia-vida comparáveis como os de pacientes normais, porém apresentou maior volume de distribuição 27 L.

Distribuição

A ligação 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 exsudado 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 somente 2% da dose aproximadamente. O *clearance* renal medido e 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 (CLCr 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

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 nos 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 (ver 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 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.

O único metabólito de meropeném teve um perfil similar de baixa toxicidade em estudos em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O meropeném é contraindicado a pacientes que demonstram hipersensibilidade ao produto.

Pacientes com história de hipersensibilidade a antibióticos carbapenêmicos, penicilinas ou outros antibióticos beta-lactâmicos também podem ser hipersensíveis ao meropeném.

Como ocorre com todos os antibióticos beta-lactâmicos, raras reações de hipersensibilidade (reações graves e ocasionalmente fatais) foram relatadas (ver 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 (ver 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 microrganismos não suscetíveis, sendo então necessárias repetidas avaliações de cada paciente. Raramente, foi relatada a ocorrência de colite pseudomembranosa com o uso de meropeném, 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.

Não é recomendado o uso concomitante de meropeném e ácido valproico/valproato de sódio. O meropeném pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (ver 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, meropeném não é recomendado para uso abaixo desta faixa etária.

Uso pacientes com insuficiência renal: ver 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.

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 do uso de meropeném.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: A segurança de meropeném na gravidez humana não foi estabelecida, apesar dos estudos em animais não terem demonstrado efeitos adversos no feto em desenvolvimento. O meropeném 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 não deve ser usado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

O meropeném 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 sua 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 e probenecida. O efeito potencial de meropeném 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 em pacientes estabilizados com ácido valproico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (ver item 5. Advertências e precauções).

O meropeném 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 deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O meropeném tem validade 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.

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 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 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 reconstituídas com solução de glicose 5% (dextrose) devem ser utilizadas imediatamente.

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.

Características físicas e organolépticas: pó cristalino branco.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

A faixa de dosagem é de 1,5g a 6,0g 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 1g a cada 8 horas.
- 2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 2g a cada 8 horas.

Quando tratar-se 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 deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de 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 2g.

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	1/2 unidade de dose	A cada 12 horas
<10	1/2 unidade de dose	A cada 24 horas

O meropeném é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessário a continuidade do tratamento com meropeném, 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 deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de 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, esta deve ser administrada assim que possível. Geralmente, não se deve administrar duas injeções ao mesmo tempo.

Reconstituição e Compatibilidade

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, as quais aumentam a incidência do carreamento de pequenos fragmentos de rolha para dentro do frasco durante este procedimento. Desta forma, recomenda-se a utilização de agulhas calibre 21 (ou menor para reconstituição do frasco) que, embora dificultem o processo de reconstituição, possuem menor probabilidade de carrear partículas de rolha para dentro dos frascos. Ainda, deve-se sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

Para injeção intravenosa em bolus, meropeném 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
1 g	20 mL

Para infusão intravenosa, os frascos-ampolas de meropeném 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 recém-preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de meropeném mantêm potência satisfatória em temperatura de 15 °C a 25 °C ou sob refrigeração (4°C) como apresentado no item “7. Cuidados de Armazenamento - Armazenamento após a reconstituição”.

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

Meropeném não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos.

Preparo de meropeném Sistema Fechado:

Consultar o folheto de instruções que acompanha o produto.

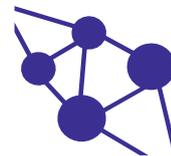
9. REAÇÕES ADVERSAS

O meropeném 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.

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 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			Hipocalcemia			
Distúrbios psiquiátricos			Alucinação, Depressão	Delirium*		
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 gastrointestinais		Dor abdominal, Diarreia, Vômito, Náusea	Anorexia, Flatulência, Dispepsia, Obstrução Intestinal			Colite pseudomembranosa*
Distúrbios hepatobiliares		Aumento da alanina-aminotransaminase, Aumento das aspartato-aminotransferase, Aumento da	Aumento da bilirrubina sanguínea, Aumento da gama-glutamilttransferase			



		fosfatase alcalina sanguínea, Aumento da desidrogenase láctica sanguínea				
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		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 de 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, 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 e seu metabólito.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº 1.7420.0003

Farmacêutica Responsável: Rosane Barreto Neto Carvalho - CRF-GO nº 21122

Meropeném

Fabricado por:

Eugia Pharma Specialities Limited, Unit-2,
Bhiwadi, Alwar (Rajasthan), Índia

Importado por:

Eugia Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.
Via Principal 06E, Qd. 09, Md. 12-15, DAIA
Anápolis-Goiás
CNPJ: 44.639.493/0001-80

Meropeném – Sistema Fechado

Embalado por:

Eugia Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.
Via Principal 06E, Qd. 09, Md. 12-15, DAIA
Anápolis-Goiás



CNPJ: 44.639.493/0001-80

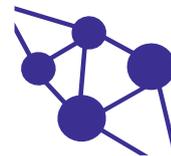
SAC 0800 702 0606
eugia sac@eugia.com.br

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

USO RESTRITO A HOSPITAIS



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/12/2022.



Histórico de alterações para a bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
02/05/2023	N/A	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2023	0044602235	GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	22/02/2023	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações; • Dizeres legais. 	VP/VPS	Pó para Solução injetável 500 mg e 1 g

- VPS – Via para o profissional de saúde;
- VP – Via para o paciente.