

meropeném tri-hidratado

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”



**Pó para solução injetável
500 mg e 1 g**

meropeném tri-hidratado

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: meropeném tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

meropeném 500 mg: cada frasco-ampola contém meropeném tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropeném na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola (sem diluente).

meropeném 1 g: cada frasco-ampola contém meropeném tri-hidratado equivalente a 1 g de meropeném na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola (sem diluente).

meropeném 500 mg (Sistema Fechado de Infusão): cada frasco-ampola contém meropeném tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropeném na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola acompanhados de 10 bolsas de diluente contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%.

meropeném 1 g (Sistema Fechado de Infusão): cada frasco-ampola contém meropeném tri-hidratado equivalente a 1 g de meropeném na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola acompanhados de 10 bolsas de diluente contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

meropeném 500 mg: cada frasco-ampola contém 570 mg de meropeném tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropeném.

meropeném 1 g: cada frasco-ampola contém 1140 mg de meropeném tri-hidratado equivalente a 1 g de meropeném.

Excipiente: carbonato de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Meropeném tri-hidratado é indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças, 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, aeróbicas e anaeróbicas, 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 betalactâmicos. Isto é explicado parcialmente pela maior estabilidade às betalactamases. 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 notável 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 alvos; (3) aumento da expressão dos componentes da bomba de efluxo; e (4) produção de betalactamases 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: aeróbicos 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), *Staphylococcus*, incluindo espécies *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: aeróbicos 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: anaeróbicos Gram-positivos

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

Espécies comumente suscetíveis: anaeróbicos Gram-negativos

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

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema: aeróbicos 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: aeróbicos Gram-negativos

Acinetobacter species, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Organismos inerentemente resistentes: aeróbicos Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia e espécies de *Legionella*.

Outros organismos inerentemente resistentes

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

A literatura 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 a depuração média é de 239 mL/min a 500 mg caindo para 205 mL/min a 2 g. Doses de 500, 1000 e 2000 mg de meropeném em uma infusão de 30 minutos resulta em picos de concentração plasmática de aproximadamente 23 mcg/mL para dose de 500 mg; 49 mcg/mL para doses de 1 g e 115 mcg/mL após dose de 2 g, que corresponde a valores de AUC de 39,3, 62,3 e 153 mcg.h/mL respectivamente. Após infusão por 5 minutos os valores de C_{máx} são 52 e 112 mcg/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 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 de meropeném às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 2% e foi independente da concentração. O meropeném tem boa penetração na maioria dos tecidos e fluidos corporais: incluindo pulmões, secreções brônquicas, bile, líquido, tecidos ginecológicos, da pele, fáscia, músculo e exsudado peritoneal.

Metabolismo

O meropeném é metabolizado por hidrólise do anel betalactâmico 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 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 2% da dose. A depuração renal medida 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. Há aumentos da AUC 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 AUC do metabólito microbiologicamente inativo de anel aberto foi também consideravelmente maior em pacientes com distúrbios renais. São necessários ajustes de dose em indivíduos com disfunção renal moderada ou grave.

O meropeném é eliminado por hemodiálise com depuração aproximadamente 4 vezes maior que em pacientes anúricos.

Insuficiência hepática

Um estudo em pacientes com cirrose alcoólica não demonstrou na farmacocinética de meropeném efeitos relacionados à doença no fígado após doses repetidas.

Adultos

Os estudos farmacocinéticos realizados em pacientes não demonstraram diferenças significativas de farmacocinética *versus* indivíduos saudáveis com função renal equivalente. A população modelo desenvolvida a partir dos dados de 79 pacientes com infecção intra-abdominal ou pneumonia mostraram que dependem do volume central sobre o peso e da depuração da creatinina e da idade.

Crianças

A farmacocinética em adolescentes e crianças com infecção, a doses de 10, 20 e 40 mg/kg apresentou valores de $C_{\text{máx}}$ aproximados aos dos valores em adultos nas doses de 500, 1000 e 2000 mg, respectivamente. A comparação demonstrou farmacocinética consistente entre as doses e os tempos de meia-vida semelhante a dos adultos para todos os pacientes, menos os mais novos (< 6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). As depurações médias 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 corrente embora haja uma variabilidade individual significante.

A farmacocinética de meropeném em neonatos requerendo tratamento anti-infeccioso apresentou aumento da depuração em neonatos com cronologia ou idade gestacional maior, com uma média de tempo 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 não prematuros.

Idosos

Estudos farmacocinéticos em pacientes idosos saudáveis (65-80 anos) demonstraram redução da depuração plasmática correlacionada com a redução da depuração da creatinina associada à idade e com a pequena redução da depuração 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 2000 mg/kg e em doses superiores.

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

A DL_{50} i.v. de meropeném em roedores é superior a 2000 mg/kg. Em estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração foram observados apenas efeitos secundários, 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

Hipersensibilidade ao meropeném ou ao carbonato de sódio.

Pacientes com história de hipersensibilidade a antibióticos carbapenêmicos, penicilinas ou outros antibióticos betalactâmicos também podem ser hipersensíveis ao **meropeném tri-hidratado**.

Como ocorre com todos os antibióticos betalactâmicos, 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 tri-hidratado (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 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 valproico/valproato de sódio.

Meropeném tri-hidratado pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

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 idosos e pacientes com insuficiência renal: ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Uso em pacientes com doença hepática: pacientes portadores de alterações hepáticas pré-existentes 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**.

Uso durante a gravidez e lactação: 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. **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, a critério médico.

Meropeném tri-hidratado é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Foram relatados casos de excreção de meropeném no leite materno. **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.

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. 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 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 (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

Meropeném tri-hidratado deve ser conservado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Meropeném tri-hidratado 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.

Características físicas e organolépticas:

Aspecto físico do pó: pó branco.

Características da solução após reconstituição/diluição: solução incolor a amarelo claro.

Estabilidade: as soluções de **meropeném tri-hidratado** devem ser preparadas imediatamente antes do uso e o produto não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos. Soluções de **meropeném tri-hidratado** não devem ser congeladas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Adultos

A faixa de dosagem é de 1,5 g a 6 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 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 (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*.

Meropeném tri-hidratado deve ser administrado como injeção intravenosa direta por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos. Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração intravenosa direta 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 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

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 no metabolismo hepático.

Uso em 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.

Posologia para 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.

Meropeném tri-hidratado deve ser administrado como injeção intravenosa direta por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos. Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração intravenosa direta de 40 mg/kg para crianças.

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.

Modo de Usar

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

Devem ser observados os cuidados e instruções específicas indicadas pelo fabricante do diluente durante o acoplamento da bolsa para infusão intravenosa realizado com diluente que não acompanha o produto.

MEROPENÉM 500 mg – VIA INTRAVENOSA DIRETA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Agitar bem o frasco para a completa dissolução do produto. A concentração da solução final é de aproximadamente 50 mg/mL.

Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após reconstituição: uso imediato.

Tempo de administração: aproximadamente 5 minutos.

MEROPENÉM 500 mg – INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.

Agitar bem o frasco para completa dissolução do produto.

Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após reconstituição: uso imediato.

Diluição

Diluentes: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 100 mL.

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após diluição: uso imediato.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

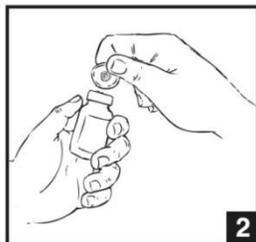
MEROPENÉM 500 mg – INFUSÃO INTRAVENOSA (Sistema Fechado)

O frasco de meropeném 500 mg deve ser acoplado ao sistema fechado de infusão conforme ilustrações abaixo.

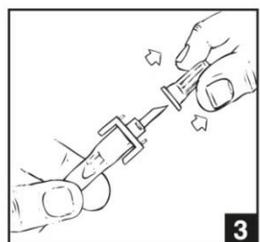
Obs.: devem ser observados cuidados usuais para evitar contaminação na montagem do sistema fechado ilustrado a seguir.



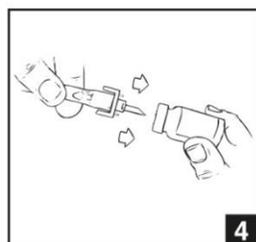
1
Abra o invólucro que recobre a bolsa estéril, rasgando no picote existente. Antes de utilizá-la aperte para verificar se há vazamento. Se houver, a bolsa deve ser descartada.



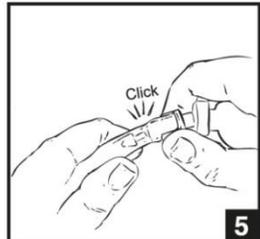
2
Retire o flip-off do frasco. Faça assepsia da rolha com álcool 70%.



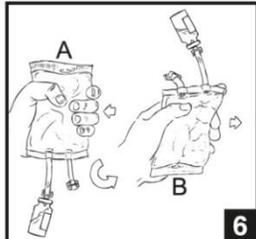
3
Retire a tampa, rompendo o lacre para liberar o perfurador plástico da bolsa.



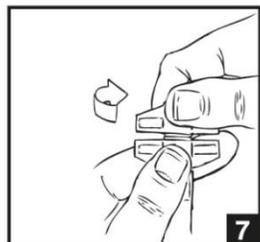
4
Pressione o perfurador da bolsa no frasco.



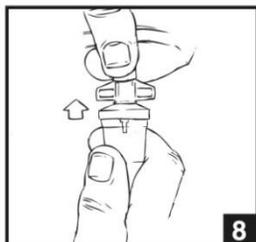
5
Rompa o cone do perfurador plástico para permitir a passagem do diluente para o frasco do produto.



6
Faça movimento de pressão com a bolsa nas posições A e B até que todo o produto se dissolva e retorne à bolsa de diluente.



7
Rompa a borboleta através de movimento giratório.



8
Instale o equipamento para infusão intravenosa.

ATENÇÃO: o frasco deve ser mantido acoplado à bolsa. Isso garante o fechamento do circuito de infusão e o próprio frasco é o indicador do produto que está sendo administrado.

Reconstituição/diluição (realizadas simultaneamente)

Diluyente: cloreto de sódio 0,9%. **Volume:** 100 mL.

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após diluição: uso imediato.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

MEROPENÉM 1 g – VIA INTRAVENOSA DIRETA

Reconstituição

Diluyente: água para injetáveis. **Volume:** 20 mL.

Agitar bem o frasco para a completa dissolução do produto. A concentração da solução final é de aproximadamente 50 mg/mL.

Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após reconstituição: uso imediato.

Tempo de administração: aproximadamente 5 minutos.

MEROPENÉM 1 g – INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluyente: água para injetáveis. **Volume:** 20 mL.

Agitar bem o frasco para a completa dissolução do produto.

Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após reconstituição: uso imediato.

Diluição

Diluentes: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 100 mL.

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após diluição: uso imediato.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

MEROPENÉM 1 g – INFUSÃO INTRAVENOSA (Sistema Fechado)

O frasco de **meropeném 1 g** deve ser acoplado ao sistema fechado de infusão conforme ilustrações acima.

Reconstituição/diluição (realizadas simultaneamente)

Diluyente: cloreto de sódio 0,9%. **Volume:** 100 mL.

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

Estabilidade após diluição: uso imediato.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Meropeném tri-hidratado é geralmente bem tolerado. Os eventos adversos graves são raros e raramente requerem interrupção da terapia.

As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência: muito comum ($\geq 10\%$); comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); muito rara ($< 0,01\%$), frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas a seguir foram identificadas durante os estudos clínicos com **meropeném tri-hidratado**.

Frequência das reações adversas:

Frequência	Sistema, Órgão, Classe	Reações Adversas
Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Trombocitemia
	Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia
	Distúrbios gastrintestinais	Náusea, vômito, diarreia
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento das alanina-aminotransaminases, aumento das aspartato-aminotransferases, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da desidrogenase láctica sanguínea e aumento da gamaglutamiltransferase
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Exantema e prurido
	Distúrbios gerais e do local de aplicação	Inflamação e dor
Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Infecções e infestações	Candidíase oral e vaginal
	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Distúrbios do sistema nervoso	Parestesia
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento da bilirrubina sanguínea

Frequência	Sistema, Órgão, Classe	Reações Adversas
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Urticária
	Distúrbios gerais e do local de aplicação	Tromboflebites
Rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	Distúrbios do sistema nervoso	Convulsões

As reações adversas a seguir foram identificadas durante os estudos clínicos pós-comercialização e relatos espontâneos:

Frequência	Sistema, Órgão, Classe	Reações Adversas
Rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Agranulocitose
Muito rara ($< 0,01\%$)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia hemolítica
	Distúrbios do sistema imune	Angioedema, manifestações de anafilaxia
	Distúrbios gastrintestinais	Colite pseudomembranosa
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica
Desconhecida	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É improvável que ocorra a superdose intencional, 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, se necessário, removerá **meropeném tri-hidratado** e seu metabólito.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0019

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior - CRF-SP nº 63.058

Fabricado por:

Facta Farmaceutici S.p.A

Teramo - Itália

Importado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.

Rod. Professor Zeferino Vaz, SP – 332, Km 135 – Cosmópolis – SP

CNPJ: 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

ou

Fabricado por:

Pharma Limirio Indústria Farmacêutica Ltda.

Anápolis - GO

Registrado por:

Antibióticos do Brasil Ltda.

Rod. Professor Zeferino Vaz, SP – 332, Km 135 – Cosmópolis – SP

CNPJ: 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

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

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela Anvisa em 07/02/2018.

