imipeném e cilastatina sódica

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

Pó para solução injetável

500 mg + 500 mg

imipeném e cilastatina sódica
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: imipeném monoidratado e cilastatina sódica.

APRESENTAÇÕES

imipeném e cilastatina 500 mg: pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola.

imipeném e cilastatina 500 mg (Sistema Fechado de Infusão): pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola e 10 bolsas de diluente com 100 mL de cloreto de sódio 0,9%.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

imipeném e cilastatina sódica 500 mg: cada frasco-ampola contém 530 mg de imipeném monoidratado equivalente a 500 mg de imipeném e 530,7 mg de cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina.

Excipientes**:** bicarbonato de sódio.

imipeném e cilastatina contém 37,5 mg de sódio (1,6 mEq).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento

A atividade de imipeném e cilastatina sódica contra um espectro excepcionalmente amplo de patógenos o torna particularmente útil para o tratamento de infecções polimicrobianas e mistas, aeróbias e anaeróbias, assim como para a terapêutica inicial anterior à identificação do organismo causador da infecção.

O imipeném e cilastatina sódica é indicado para o tratamento das seguintes infecções, quando causadas por organismos suscetíveis:

- infecções intra-abdominais;
- infecções do trato respiratório inferior;
- infecções ginecológicas;
- septicemias;
- infecções do trato geniturinário;
- infecções dos ossos e articulações;
- infecções de pele e tecidos moles;
- endocardite.

O imipeném e cilastatina sódica é indicado para o tratamento de infecções mistas causadas por cepas suscetíveis de bactérias aeróbias e anaeróbias. A maioria dessas infecções está associada à contaminação pela flora fecal ou pela flora originada da vagina, pele e boca. O *Bacteroides fragilis* é o patógeno anaeróbio mais comumente encontrado nessas infecções mistas e é usualmente resistente aos aminoglicosídeos, cefalosporinas e penicilinas; de qualquer maneira, esse patógeno é usualmente suscetível ao imipeném e cilastatina sódica.

O imipeném e cilastatina sódica demonstrou eficácia contra muitas infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, resistentes às cefalosporinas, incluindo cefazolina, cefoperazona, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, moxalactam, cefamandol, ceftazidima e ceftriaxona. De forma semelhante, muitas infecções causadas por organismos resistentes aos aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina, tobramicina) e/ou penicilinas (ampicilina, carbenicilina, penicilina-G, ticarcilina, piperacilina, azlocilina e mezlocilina) respondem ao tratamento com imipeném e cilastatina sódica.

O imipeném e cilastatina sódica não é indicado para o tratamento de meningite.

Profilaxia

O imipeném e cilastatina sódica também é indicado para a prevenção de certas infecções pós-operatórias, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos contaminados ou potencialmente contaminados ou nos casos em que a ocorrência de infecção pós-operatória possa ser particularmente grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico aberto, com comparador ativo, a eficácia de um esquema de 2 doses de imipeném e cilastatina (2,0 g/2,0 g), um esquema de quatro doses de imipeném e cilastatina (3,0 g/3,0 g) versus um esquema de 3 doses de cefuroxima/metronidazol (3,0 g/1,0 g) foi avaliado em 254 pacientes submetidos a cirurgias colorretais. A eficácia foi definida como a prevenção de infecções locais pós-cirúrgicas em 6 e 8 semanas após a cirurgia. As taxas de infecção nos grupos de imipeném e cilastatina tratados com 2,0 g/2,0 g, 3,0 g/3,0 g e cefuroxima/metronidazol foram de 40%, 32% e 28%, respectivamente. O estudo mostrou que a administração de imipeném e cilastatina em esquemas de quatro (3,0 g/3,0 g) ou duas doses (2,0 g/2,0 g) é comparável ao esquema de 3 doses de cefuroxima/metronidazol para a prevenção de infecções pós-cirúrgicas graves.

Em um estudo multicêntrico aberto, a eficácia do imipeném e cilastatina foi avaliada em 135 pacientes (média de idade de 50 anos, variação de 15-91 anos) com bacteremia e sinais clínicos de infecção.

Foram administrados imipeném e cilastatina a cada 6 horas durante uma média de 13 dias (intervalo de 2 a 42 dias) em uma dose média de 2,1 g/2,1 g por dia (variação de 0,75 g/0,75 g a 4,0 g/4,0 g). A fonte de bacteremia foi definida em 124 pacientes e incluiu infecção do trato urinário (30), abscesso intra-abdominal (23),

infecção respiratória (22), infecção da pele e anexos (18), abscesso pélvico (12), endocardite (11), dispositivo intravascular infectado (5) e infecção articular (3). O tratamento com imipeném e cilastatina resultou na erradicação bem-sucedida de 98% dos 153 isolados de patógenos infectantes, e 90% dos pacientes foram considerados curados ou com melhora clínica.

Em outro estudo multicêntrico, a eficácia de imipeném e cilastatina foi avaliada em 256 de 338 pacientes admitidos (média de idade de 52 anos, variação de 23 a 87 anos) para 286 infecções graves a moderadamente graves microbiologicamente comprovadas que incluíram infecção do trato respiratório (54), infecção abdominal (73), infecção da pele e tecidos moles (67), infecção do trato urinário (50), infecção sistêmica (22), infecção ginecológica (16) e outras infecções (4). Foi administrada uma dose média de 1,6 g/1,6 g (variação de 1,0 g/1,0 g a 3,0 g/3,0 g) ao dia de imipeném e cilastatina durante em média 8,4 dias (intervalo de 1 a 30 dias). O tratamento com imipeném e cilastatina resultou na erradicação bem-sucedida de 79% dos patógenos e 92% dos pacientes foram considerados curados ou com melhora clínica.

Em uma meta-análise retrospectiva de 7 estudos multicêntricos, a eficácia do imipeném e cilastatina foi avaliada em 1243 infecções de 1186 pacientes (faixa etária média de 40 a 52 anos), dos quais 23% a 46% foram considerados criticamente doentes, e 69% a 95% apresentavam outra(s) doença(s) subjacente(s). Noventa por cento (90%) dos pacientes foram tratados com doses diárias ≤ 2,0 g/2,0 g de imipeném e cilastatina. A eficácia clínica global (definida como cura ou melhora) foi demonstrada em 92% das infecções. A eficácia clínica da terapia com imipeném e cilastatina para infecções em vários sistemas corporais variou de 83% a 95%, e as taxas de erradicação bacteriana variaram de 75% a 98%, conforme descrito na tabela abaixo:

Sistema Corporal	**N° de infecções curadas e melhoradas/N° de infecções (%)**	**Taxas de Erradicação (%)**
Pele e Tecidos Moles	310/326 (95)	85%
Respiratório	202/238 (85)	76%
Geniturinário	294/309 (95)	75% (trato urinário) 95% (trato genital)
Intra-abdominal	161/176 (91)	87%
Septicemia/endocardite	107/113 (95)	98%
Ossos e articulações	70/75 (93)	84%
Outros*	5/6 (83)	Não disponível
Total	1.149/1.243 (92)	Não disponível

Nota: como alguns pacientes apresentavam mais do que uma infecção, o número total de infecções é maior que o número total de pacientes.

* Inclui otite aguda e crônica, mastoidite e abscesso cerebral.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia Clínica

O imipeném e cilastatina sódica é um antibiótico betalactâmico de amplo espectro, apresentado em formulação para infusão intravenosa. Este medicamento consiste em dois componentes: (1) imipeném, o qual pertence à classe de antibióticos betalactâmicos, as tienamicinas; e (2) cilastatina sódica, um inibidor enzimático específico, que bloqueia o metabolismo renal do imipeném e aumenta substancialmente sua concentração no trato urinário. A proporção, em termos de peso, do imipeném e da cilastatina sódica neste produto é de 1:1.

A classe de antibióticos das tienamicinas, à qual o imipeném pertence, caracteriza-se por um potente espectro de ação bactericida, mais amplo do que o proporcionado por qualquer outro antibiótico estudado.

Farmacologia Humana: administração intravenosa

- imipeném

Em voluntários normais, a infusão intravenosa de imipeném e cilastatina sódica durante 20 minutos resultou em níveis de picos plasmáticos de imipeném que variaram de 12 a 20 mcg/mL com a dose de 250 mg, de 21 a 58 mcg/mL com a dose de 500 mg, e de 41 a 83 mcg/mL com a dose de 1.000 mg. Os níveis médios dos picos plasmáticos de imipeném após doses de 250, 500 e 1.000 mg foram de 17, 39 e 66 mcg/mL, respectivamente. Nessas doses, os níveis plasmáticos da atividade antimicrobiana de imipeném diminuem para < 1 mcg/mL ou menos em 4 a 6 horas.

A meia-vida plasmática de imipeném foi de uma hora. Aproximadamente 70% do antibiótico administrado foi recuperado intacto na urina no período de 10 horas, e não foi detectável excreção urinária adicional do fármaco. As concentrações urinárias de imipeném superaram 10 mcg/mL por até 8 horas após uma dose de 500 mg de imipeném e cilastatina sódica.

O restante da dose administrada foi recuperado na urina na forma de metabólitos antibacterialmente inativos e a eliminação fecal de imipeném é basicamente nula. Não foi observado nenhum acúmulo de imipeném no plasma ou na urina com a administração de imipeném e cilastatina sódica a cada 6 horas em pacientes com função renal normal. A administração concomitante de imipeném e cilastatina sódica com probenecida resultou em aumentos mínimos nos níveis plasmáticos e na meia-vida plasmática do imipeném. A recuperação urinária do princípio ativo (não metabolizado) imipeném diminuiu para aproximadamente 60% da dose quando imipeném e cilastatina sódica foi administrado com a probenecida.

Quando administrado isoladamente, o imipeném é metabolizado pelos rins pela desidropeptidase-I. As recuperações urinárias individuais variaram de 5 a 40%, com recuperação média de 15-20% em vários estudos. A taxa de ligação do imipeném a proteínas séricas humanas é de aproximadamente 20%.

Níveis de imipeném nos tecidos e fluidos corporais após uma dose de 1 grama de imipeném e cilastatina sódica IV

Local	mcg/mL ou mcg/g de tecido	Tempo de Amostragem (h)
Humor vítreo	3,4	3,5
Humor aquoso	2,99	2,0
Tecido pulmonar	5,6	1,0
Esputo	2,1	1,0
Pleural	22,0	1,0
Peritoneal	23,9	2,0
Bile	5,3	2,25
FCE meninges não inflamadas meninges inflamadas	 1,0 2,6	 4,0 2,0
Fluido prostático	0,2	1 - 1,5
Tecido prostático	5,3	1 – 2,75
Tubas uterinas	13,6	1,0
Endométrio	11,1	1,0
Miométrio	5,0	1,0
Osso	2,6	1,0
Fluido intersticial	16,4	1,0
Pele	4,4	1,0
Fáscia	4,4	1,0

-cilastatina

A cilastatina é um inibidor específico da enzima desidropeptidase-I, que inibe efetivamente o metabolismo do imipeném, de forma que a administração concomitante de imipeném com a cilastatina permite que sejam atingidos níveis antibacterianos terapêuticos de imipeném tanto na urina como no plasma.

Após uma infusão intravenosa de 20 minutos de imipeném e cilastatina sódica, os níveis plasmáticos de pico da cilastatina variaram de 21 a 26 mcg/mL para a dose de 250 mg, de 21 a 55 mcg/mL para a dose de 500 mg e de 56 a 88 mcg/mL para a dose de 1000 mg. A média dos picos de níveis plasmáticos de cilastatina após doses de 250, 500 e 1000 mg foram de 22, 42, e 72 mcg/mL, respectivamente. A meia vida plasmática da cilastatina é de aproximadamente 1 hora.

Aproximadamente 70-80% da dose de cilastatina foram recuperados de forma inalterada na urina como fármaco original no período de 10 horas após a administração de imipeném e cilastatina sódica. Subsequentemente, não foi detectada mais cilastatina na urina. Aproximadamente 10% foram encontrados como metabólito N-acetil, o qual teve atividade inibitória contra a desidropeptidase comparável à do fármaco-mãe. A atividade da desidropeptidase-I nos rins retorna aos níveis normais logo após a eliminação da cilastatina da circulação sanguínea.

A administração concomitante de imipeném e cilastatina sódica com a probenecida dobrou o nível plasmático e a meia vida da cilastatina, porém não apresentou nenhum efeito sobre a recuperação urinária da cilastatina. A taxa de ligação da cilastatina a proteínas séricas humanas é de aproximadamente 40%.

Microbiologia

O imipeném e cilastatina sódica é um potente inibidor da síntese da parede celular bacteriana e é bactericida contra um amplo espectro de patógenos - gram-positivos e gram-negativos, aeróbios e anaeróbios.

O imipeném e cilastatina sódica compartilha com as cefalosporinas e penicilinas mais novas um amplo espectro de atividade contra as espécies gram-negativas, mas é único no que diz respeito à retenção da elevada potência contra espécies gram-positivas, previamente associadas apenas aos antibióticos betalactâmicos mais antigos, cujo espectro de atividade era menos amplo. O espectro de atividade de imipeném e cilastatina sódica inclui *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis* e *Bacteroides fragilis*, um grupo diverso de patógenos problemáticos, comumente resistentes a outros antibióticos.

O imipeném e cilastatina sódica é resistente à degradação por betalactamases bacterianas, o que o torna ativo contra uma alta porcentagem de microrganismos, tais como: *Pseudomonas aeruginosa, Serratia* spp. e *Enterobacter* spp., cuja resistência é inerente à maioria dos antibióticos betalactâmicos.

O espectro antibacteriano de imipeném e cilastatina sódica é mais amplo do que o de qualquer outro antibiótico estudado e inclui praticamente todos os patógenos de importância clínica. Os organismos contra os quais imipeném e cilastatina sódica é usualmente ativo *in vitro* são:

Aeróbios Gram-negativos: *Achromobacter* spp.*; Acinetobacter* spp. (anteriormente *Mima-Herellea);Aeromonas hydrophila*; *Alcaligenes* spp.*; Bordetella bronchicanis; Bordetella bronchiseptica; Bordetella pertussis; Brucella melitensis*; *Campylobacter* spp.*; Capnocytophaga* spp.*; Citrobacter* spp.*; Citrobacter koseri (*anteriormente *Citrobacter diversus); Citrobacter freundii; Eikenella corrodens; Enterobacter* spp.*; Enterobacter aerogenes; Enterobacter agglomerans; Enterobacter cloacae; Escherichia coli; Gardnerella vaginalis; Haemophilus ducreyi; Haemophilus influenzae* (incluindo cepas produtoras de betalactamase); *Haemophilus parainfluenzae; Hafnia alvei; Klebsiella* spp.*; Klebsiella oxytoca; Klebsiella ozaenae; Klebsiella pneumoniae; Moraxella* spp.*; Morganella morganii* (anteriormente *Proteus morganii*); *Neisseria gonorrhoeae* (incluindo cepas produtoras de penicilinases); *Neisseria meningitidis; Pasteurella* spp.*; Pasteurella multocida; Plesiomonas shigelloides; Proteus* spp.*; Proteus mirabilis; Proteus vulgaris; Providencia* spp.*; Providencia alcalifaciens; Providencia rettgeri (*anteriormente *Proteus rettgeri); Providencia stuartii; Pseudomonas* spp.**; *Pseudomonas aeruginosa; Pseudomonas fluorescens; Burkholderia pseudomallei (*anteriormente *Pseudomonas pseudomallei); Pseudomonas putida; Burkholderia stutzeri (*anteriormente *Pseudomonas stutzeri); Salmonella* spp.*; Salmonella typhi; Serratia* spp.*; Serratia proteamaculans (*anteriormente *Serratia liquefaciens); Serratia marcescens; Shigella* spp.*; Yersinia* spp. (anteriormente *Pasteurella*)*; Yersinia enterocolitica; Yersinia pseudotuberculosis.*

***Xanthomonas maltophilia* (anteriormente *Pseudomonas maltophilia*) e algumas cepas de *Burkholderia cepacia* (anteriormente *Pseudomonas cepacia)* não são, em geral, suscetíveis a imipeném e cilastatina.

Aeróbios Gram-positivos: *Bacillus* spp.*; Enterococcus faecalis; Erysipelothrix rhusiopathiae; Listeria monocytogenes; Nocardia* spp.*; Pediococcus* spp.*; Staphylococcus aureus* (incluindo cepas produtoras de penicilinases); *Staphylococcus epidermidis* (incluindo cepas produtoras de penicilinases); *Staphylococcus*

saprophyticus; Streptococcus agalactiae; estreptococos do grupo C; estreptococos do grupo G; *Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes;* estreptococos do grupo viridans (incluindo cepas alfa e gama-hemolíticas).
Enterococcus faecium e estafilococos resistentes à meticilina não são suscetíveis a imipeném e cilastatina.
Anaeróbios Gram-negativos: *Bacteroides* spp.; *Bacteroides distasonis*; *Bacteroides fragilis*; *Bacteroides ovatus*; *Bacteroides thetaiotaomicron*; *Bacteroides uniformis*; *Bacteroides vulgatus*; *Bilophila wadsworthia*; *Fusobacterium* spp.; *Fusobacterium necrophorum; Fusobacterium nucleatum; Porphyromonas asaccharolytica (*anteriormente *Bacteroides asaccharolyticus); Prevotella bivia* (anteriormente *Bacteroides bivius*); *Prevotella disiens* (anteriormente *Bacteroides disiens*); *Prevotella intermedia* (anteriormente *Bacteroides intermedius*); *Prevotella melaninogenica* (anteriormente *Bacteroides melaninogenicus*); *Veillonella* spp.
Anaeróbios Gram-positivos: *Actinomyces* spp.; *Bifidobacterium* spp.; *Clostridium* spp.; *Clostridium perfringens*; *Eubacterium* spp.; *Lactobacillus* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Microaerophilic streptococcus; Peptococcus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Propionibacterium* spp. (incluindo *P. acnes*).
Outros: *Mycobacterium fortuitum; Mycobacterium smegmatis.*
Testes *in vitro* mostram que, contra alguns isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, o imipeném age de forma sinérgica com os antibióticos aminoglicosídeos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Há algumas evidências clínicas e laboratoriais de alergenicidade cruzada parcial entre imipeném e cilastatina e outros antibióticos betalactâmicos - penicilinas e cefalosporinas. Foram relatadas reações graves (inclusive anafilaxia) com a maioria dos betalactâmicos. Antes de utilizar imipeném e cilastatina sódica, é preciso informar-se cuidadosamente a respeito de reações de hipersensibilidade prévia aos antibióticos betalactâmicos. Se ocorrer reação alérgica com imipeném e cilastatina sódica, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas medidas adequadas.
Relatos de casos na literatura têm demonstrado que a coadministração de carbapenéns, incluindo imipeném, a pacientes que recebem ácido valproico ou divalproex sódico resulta na redução da concentração de ácido valproico. As concentrações de ácido valproico podem cair abaixo da faixa terapêutica como resultado dessa interação e por consequência aumentar o risco de crises epiléticas. O aumento da dose de ácido valproico ou divalproex sódico pode não ser suficiente para superar essa interação. O uso concomitante de imipeném e ácido valproico/divalproex sódico geralmente não é recomendado. Outros antibacterianos diferentes de carbapenéns devem ser considerados para tratar infecções de pacientes cujas crises são bem controladas com ácido valproico ou divalproex sódico. Se a administração de imipeném e cilastatina sódica for necessária, deve-se considerar o tratamento suplementar anticonvulsivante (ver item **"6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"**).
Tem sido relatada colite pseudomembranosa com praticamente todos os antibióticos, cuja gravidade pode variar de leve a potencialmente fatal; esses medicamentos, portanto, devem ser prescritos com cautela a indivíduos com histórico de doença gastrintestinal, particularmente colite.
É importante considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa em pacientes que desenvolvem diarreia em associação com o uso de antibióticos. Ainda que os estudos indiquem que uma toxina produzida pelo *Clostridium difficile* seja a principal causa de colite associada aos antibióticos, outras causas devem ser consideradas.

Gravidez e Amamentação
Categoria de risco na gravidez: B.
Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O imipeném e cilastatina sódica deverá ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos para o feto.
Foi detectado imipeném no leite humano; se o uso de imipeném e cilastatina sódica for considerado essencial, a paciente deve suspender a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Pediatria: não existem dados clínicos suficientes para recomendar o uso de imipeném e cilastatina para crianças com idade inferior a 3 meses ou para crianças com insuficiência renal (creatinina sérica > 2 mg/dL) (ver item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR/Tratamento: esquema posológico pediátrico**").

Idosos: não foram observadas diferenças na segurança e na eficácia entre indivíduos com 65 anos de idade ou mais e indivíduos mais jovens, no entanto, maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser controlada. Como os pacientes idosos são mais propensos a apresentar diminuição da função renal, deve-se ter cautela na escolha da dose, e talvez seja útil monitorar a função renal. O ajuste de dose baseado na idade não é necessário.

Sistema nervoso central
A exemplo de outros antibióticos betalactâmicos, com a formulação IV, têm sido relatadas reações adversas no SNC - tais como mioclonias, estados confusionais ou convulsões -, especialmente quando a posologia recomendada com base no peso corpóreo e na função renal forem ultrapassadas. Essas experiências têm sido mais frequentes em pacientes com distúrbios do SNC (por exemplo, lesões cerebrais ou histórico de convulsões) e/ou comprometimento da função renal, quando pode haver acúmulo do medicamento. Portanto, a estrita observação dos esquemas posológicos recomendados é impreterível, especialmente nesses pacientes (ver item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR")**. A medicação anticonvulsivante deve ser mantida nos casos de pacientes com distúrbios convulsivantes conhecidos.
Se ocorrerem tremores focais, mioclonias ou convulsões, os pacientes devem ser submetidos à avaliação neurológica e colocados sob tratamento anticonvulsivante, se este ainda não estiver sendo utilizado. Se os sintomas neurológicos persistirem, a posologia de imipeném e cilastatina sódica deverá ser reduzida ou interrompida.
Os pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 5 mL/min/1,73 m^2 não devem receber imipeném e cilastatina sódica, a menos que seja instituída hemodiálise em 48 horas. Para pacientes sob hemodiálise, imipeném e cilastatina é recomendado apenas se os benefícios superarem o risco potencial de convulsões.

Este medicamento contém 37,5 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição

de sódio.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram relatadas convulsões generalizadas em pacientes que receberam ganciclovir e imipeném e cilastatina IV.

Esses medicamentos não devem ser utilizados concomitantemente, a menos que os benefícios superem os riscos potenciais (ver item **"8. POSOLOGIA E MODO DE USAR/Estabilidade, imipeném e cilastatina IV"**).

Relatos de casos na literatura têm demonstrado que a coadministração de carbapenéns, incluindo imipeném, a pacientes que recebem ácido valproico ou divalproex sódico, resulta na redução da concentração de ácido valproico. As concentrações de ácido valproico podem cair abaixo da faixa terapêutica como resultado desta interação, e por consequência aumentar o risco de crises epiléticas.

Apesar de o mecanismo dessa interação ser desconhecido, dados de estudos *in vitro* e em animais sugerem que carbapenéns podem inibir a hidrólise do metabólito glicuronida do ácido valproico (VPA-g) de volta a ácido valproico, reduzindo assim a concentração sérica de ácido valproico (ver item **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da reconstituição.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Após preparo, armazenar em geladeira (de 2°C a 8ºC) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (de 15°C a 30ºC) por até 4 horas (ver **Estabilidade, imipeném e cilastatina IV - Tabela 4**).

As soluções de imipeném e cilastatina sódica não devem ser congeladas.

Características físicas e organolépticas

Aspecto físico do pó: pó branco a quase branco ou amarelo claro.

Características da solução após a reconstituição/diluição: Solução incolor a amarelo. Quando armazenada, a solução pode se tornar amarelo escuro.

Quando armazenada, a solução diluída vai se tornando amarelo mais forte (condição normal desde que respeitados os parâmetros de estabilidade - temperatura e tempo). Variações na coloração, do incolor ao amarelo, não afetam a potência do produto. Descartar se escurecer tendendo à cor marrom. Pode ocorrer precipitação da solução após diluição com cloreto de sódio a 0,9% e armazenamento em geladeira, condição normal desde que respeitados os parâmetros de estabilidade (temperatura e tempo) e reversível quando a solução atinge a temperatura ambiente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O imipeném e cilastatina sódica é apresentado em formulação para infusão intravenosa. O imipeném e cilastatina sódica pode ser administrado através de um sistema fechado de infusão. Este produto destina-se somente ao uso IV, e não deve ser utilizado por vias de administração IM ou subcutânea.

As recomendações posológicas para imipeném e cilastatina sódica representam a quantidade de imipeném a ser administrada. A quantidade equivalente de cilastatina também está presente na solução.

A posologia diária total de imipeném e cilastatina sódica deve ser decidida com base no tipo e na gravidade da infecção; a posologia diária total deve ser administrada em doses iguais divididas, considerando-se o grau de suscetibilidade do(s) patógeno(s), a função renal e o peso corpóreo.

INFUSÃO INTRAVENOSA

Tratamento: esquema posológico para adultos com função renal normal

As doses citadas na **Tabela 1** foram calculadas com base em um paciente com função renal normal (depuração plasmática de creatinina > 70 mL/min/1,73 m^2) e peso corpóreo ≥ 70 kg. A dose para pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 70 mL/min/1,73 m^2 (ver **Tabela 2**) e/ou peso corpóreo < 70 kg deverá ser reduzida. A redução em função do peso corpóreo é especialmente importante para pacientes com peso muito baixo e/ou insuficiência renal moderada/grave.

A maioria das infecções responde a uma dose diária de 1 a 2 g, administrada em 3 ou 4 doses divididas. Para o tratamento de infecções moderadas, também pode ser usado um esquema posológico de 1 g duas vezes ao dia. Em infecções causadas por organismos menos suscetíveis, a posologia diária de imipeném e cilastatina IV pode ser aumentada para 4 g por dia, no máximo, sem exceder 50 mg/kg/dia, devendo prevalecer a menor dosagem.

Cada dose ≤ 500 mg de imipeném e cilastatina IV deve ser dada por infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos.

Cada dose > 500 mg deve ser infundida durante 40 a 60 minutos. A velocidade de infusão deve ser diminuída se o paciente apresentar náuseas durante a infusão.

Tabela 1: Esquema posológico de imipeném e cilastatina IV para adultos com função renal normal e peso corpóreo ≥ 70 kg*.

Gravidade da infecção	Dose (mg) de imipeném	Intervalo entre as doses	Dose diária total
Leve	250 mg	6 h	1,0 g
Moderada	500 mg 1.000 mg	8 h 12h	1,5 g 2,0 g
Grave - suscetibilidade completa	500 mg	6 h	2,0 g

Grave e/ou com risco de morte – em razão de organismos menos suscetíveis (principalmente algumas cepas de *P. aeruginosa*)	1.000 mg 1.000 mg	8 h 6 h	3,0 g 4,0 g

* Deve ser feita redução proporcional posterior da dose administrada para pacientes com peso corpóreo inferior a 70 kg.

Por causa da grande atividade antimicrobiana de imipeném e cilastatina sódica, a dose diária total máxima recomendada não deve exceder 50 mg/kg/dia ou 4 g/dia, devendo prevalecer a menor dosagem. Entretanto, pacientes com fibrose cística e com função renal normal foram tratados com doses de até 90 mg/kg/dia de imipeném e cilastatina sódica, divididas, não excedendo 4 g/dia.

O imipeném e cilastatina sódica foi utilizado com sucesso como monoterapia em pacientes imunodeprimidos com câncer, para o tratamento de infecções confirmadas ou suspeitas, tais como septicemia.

Tratamento: esquema posológico para adultos com insuficiência renal

Para determinar a redução da dose para adultos com insuficiência renal:

1. A dose diária total é selecionada com base na **Tabela 1**, considerando-se as características da infecção.
2. O esquema de dose reduzida apropriado é selecionado na **Tabela 2**, com base na dose diária da **Tabela 1** e na categoria da depuração plasmática de creatinina do paciente (para saber o tempo de infusão, ver **Tratamento: esquema posológico para adultos com função renal normal**).

Tabela 2: Dose reduzida de imipeném e cilastatina IV para adultos com insuficiência renal e peso corpóreo ≥ 70 kg*.

Dose diária total a partir da Tabela 1	**Depuração plasmática de creatinina (mL/min/1,73 m^2)**		
	41 - 70	**21 - 40**	**6 - 20**
1,0 g/dia	250 mg a cada 8 h	250 mg a cada 12 h	250 mg a cada 12 h
1,5 g/dia	250 mg a cada 6 h	250 mg a cada 8 h	250 mg a cada 12 h
2,0 g/dia	500 mg a cada 8 h	250 mg a cada 6 h	250 mg a cada 12 h
3,0 g/dia	500 mg a cada 6 h	500 mg a cada 8 h	500 mg a cada 12 h
4,0 g/dia	750 mg a cada 8 h	500 mg a cada 6 h	500 mg a cada 12 h

* Deve ser feita redução proporcional posterior da dose administrada para pacientes com peso corpóreo inferior a 70 kg.

Quando for utilizada a dose de 500 mg em pacientes com depuração plasmática de creatinina de 6-20 mL/min/1,73 m^2 pode haver aumento do risco de convulsões. Pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 5 mL/min/1,73 m^2 não devem receber imipeném e cilastatina IV, a menos que seja instituída hemodiálise em 48 horas.

Hemodiálise: ao tratar pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 5 mL/min/1,73 m^2 sendo submetidos à hemodiálise, utilize as recomendações posológicas para pacientes com depuração plasmática de creatinina de 6-20 mL/min/1,73 m^2 (ver **Tratamento: esquema posológico para adultos com insuficiência renal**).

Tanto a cilastatina quanto o imipeném são removidos da circulação durante a hemodiálise. O paciente deve receber imipeném e cilastatina IV após a hemodiálise e a cada 12 horas a partir do final da sessão de hemodiálise. Pacientes sob diálise, especialmente aqueles com histórico de doença do SNC, devem ser cuidadosamente monitorizados; imipeném e cilastatina IV é recomendado apenas para pacientes que estão sendo submetidos à hemodiálise quando o benefício superar o risco potencial de convulsões (ver item **"5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**).

Atualmente não existem dados adequados para se recomendar o uso de imipeném e cilastatina IV para pacientes sob diálise peritoneal.

A função renal de pacientes idosos pode não ser precisamente determinada pela medida da ureia ou da creatinina isoladamente. Sugere-se a determinação da depuração plasmática de creatinina para orientação do esquema posológico para esses pacientes.

Profilaxia: esquema posológico para adultos

Para profilaxia de infecções pós-cirúrgicas em adultos, devem ser administrados 1.000 mg de imipeném e cilastatina IV por via intravenosa durante a indução da anestesia e 1.000 mg três horas mais tarde.

Para cirurgias de alto risco (por exemplo, colorretais), duas doses adicionais de 500 mg podem ser administradas 8 e 16 horas após a indução. Não há dados suficientes para se recomendar uma dose profilática para pacientes com depuração plasmática de creatinina ≤ 70 mL/min/1,73 m^2.

Tratamento: esquema posológico pediátrico (crianças com 3 meses de idade ou mais).

Para crianças e bebês, recomenda-se o seguinte esquema posológico:

a) Crianças com peso corpóreo ≥ 40 kg devem receber as doses recomendadas para adultos.

b) Crianças e bebês com peso corpóreo < 40 kg devem receber 15 mg/kg a cada 6 horas. A dose total diária não deve exceder 2 g.

Os dados clínicos não são suficientes para recomendar a administração para crianças com idade inferior a três meses ou para pacientes pediátricos com insuficiência renal (creatinina sérica > 2 mg/dL).

O imipeném e cilastatina não é recomendado para o tratamento de meningite. Se houver suspeita de meningite, deve ser utilizado antibiótico apropriado. O imipeném e cilastatina sódica pode ser utilizado em crianças com septicemia, desde que não haja suspeita de meningite.

Reconstituição e diluição para INFUSÃO INTRAVENOSA

O imipeném e cilastatina IV para infusão intravenosa é apresentado como um pó estéril, em frascos com o equivalente a 500 mg de imipeném e 500 mg de cilastatina. sódica

O imipeném e cilastatina IV é tamponado com bicarbonato de sódio para fornecer soluções com pH na faixa de 6,5 a 8,5. Não ocorrem alterações significativas do pH quando as soluções são preparadas e utilizadas de acordo com as instruções. O imipeném e cilastatina IV contém 37,5 mg de sódio (1,6 mEq).

O pó estéril de imipeném e cilastatina IV deve ser reconstituído e diluído conforme demonstrado na **Tabela 3**. Variações na coloração, do incolor ao amarelo, não afetam a potência do produto.

Tabela 3: Reconstituição e diluição de imipeném e cilastatina IV

Dose de imipeném e cilastatina IV (mg de imipeném)	Volume de diluente a ser adicionado (mL)	Concentração média aproximada após diluição (mg/mL de imipeném)
500	100	5

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 indicados pelo fabricante do diluente durante o acoplamento da bolsa para infusão intravenosa realizado com diluente que não acompanha o produto.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

IMIPENÉM E CILASTATINA – INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição e Diluição (a partir de uma bolsa com 100 mL de diluente)

Diluente: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Ver outros diluentes compatíveis em **"Estabilidade, imipenem e cilastatina IV"**.

Atenção: a reconstituição inicial é feita utilizando-se parte do diluente contido na bolsa de 100 mL (de cloreto de sódio 0,9% ou de glicose 5%) que será utilizada para infusão do produto.

Proceda assim: retire inicialmente 10 mL do diluente (cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%) de uma bolsa com 100 mL de diluente; injete esses 10 mL para dentro do frasco de imipeném e cilastatina e agite bem; forma-se uma suspensão que deve ser transferida para a bolsa de diluente. Retire mais 10 mL dessa bolsa, injete novamente no frasco de imipenem e cilastatina e agite bem (para recuperar o produto que restava no frasco); forma-se novamente uma suspensão que deve ser transferida para a bolsa de diluente.

Com essas duas operações de 10 mL o produto foi totalmente reconstituído e tendo retornado à bolsa ficou diluído numa concentração de 5 mg por mL (que é a concentração máxima recomendada para administração por infusão intravenosa)

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro logo após a diluição; quando armazenada, vai se tornando amarelo mais forte (condição normal desde que respeitados os parâmetros de estabilidade - temperatura e tempo - descritos a seguir). Descartar se escurecer tendendo à cor marrom.

Estabilidade após diluição com cloreto de sódio 0,9%

Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): 4 horas

Em geladeira (de 2°C a 8°C): 24 horas*

Não congelar.

* NOTA: pode ocorrer precipitação após diluição do produto em cloreto de sódio a 0,9% e armazenado em geladeira; condição normal desde que respeitados os parâmetros de estabilidade (temperatura e tempo) e reversível quando a solução atinge a temperatura ambiente.

Estabilidade após diluição com glicose 5% Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): 4 horas. Em geladeira (de 2°C a 8°C): 24 horas.

Não congelar.

Tempo de infusão: 20 a 30 minutos. Cada dose > 500 mg deve ser infundida durante 40 a 60 minutos.

Atenção: jamais administrar a suspensão concentrada na veia. O imipeném e cilastatina precisa sempre estar numa concentração de no máximo 5 mg de imipeném por mL.

Reconstituição e Diluição (utilizando o Sistema Fechado)

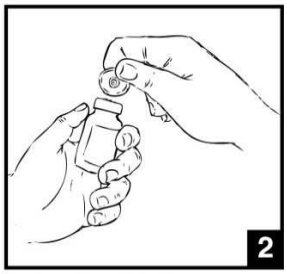
O frasco de imipeném e cilastatina para infusão intravenosa deve ser acoplado ao sistema fechado de infusão conforme ilustrações abaixo. Obs.: devem ser observados cuidados usuais para evitar contaminação na montagem do sistema fechado ilustrado a seguir.

Para sistema fechado, durante o acoplamento da bolsa para infusão intravenosa, segure firmemente o frasco e aplique pressão na rolha de borracha com a ponta perfurante da bolsa acoplando-a ao frasco em um movimento único. Movimentos repetitivos forçando a rolha de borracha podem causar a liberação de partículas dentro do frasco. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

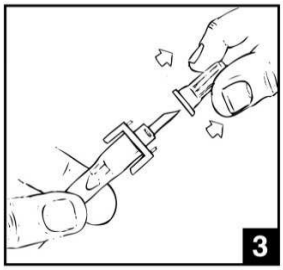
REV001



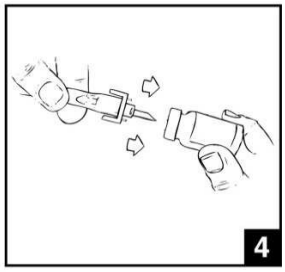
Abra o invólucro que recobre a bolsa estéril, rasgando no picote existente. Antes de utilizá-la aperte para verificar se há vazamento. Se houver, a bolsa dever ser descartada.



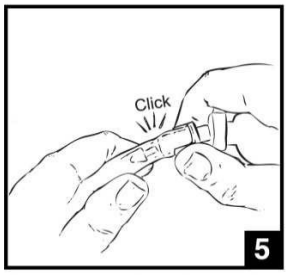
Retire o flip-off do frasco.
Faça assepsia da rolha com álcool 70%.



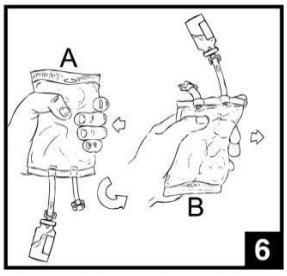
Retire a tampa, rompendo o lacre para liberar o perfurador plástico da bolsa.



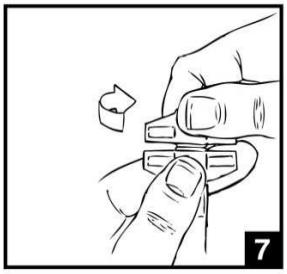
Pressione o perfurador da bolsa no frasco.



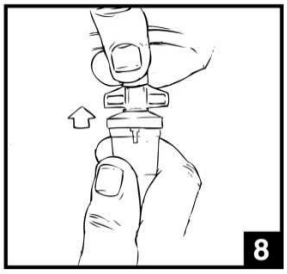
Rompa o cone do perfurador plástico para permitir a passagem do diluente para o frasco do produto.



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.



Rompa a borboleta através de movimento giratório.



Instale o equipo 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.

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro logo após a diluição; quando armazenada, vai se tornando amarelo mais forte (condição normal desde que respeitados os parâmetros de estabilidade - temperatura e tempo - descritos a seguir). Descartar se escurecer tendendo à cor marrom.
Estabilidade após diluição com cloreto de sódio 0,9% Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): 4 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): 24 horas*
Não congelar.
* NOTA: pode ocorrer precipitação após diluição do produto em cloreto de sódio a 0,9% e armazenado em geladeira; condição normal desde que respeitados os parâmetros de estabilidade (temperatura e tempo) e reversível quando a solução atinge a temperatura ambiente.

Tempo de infusão: 20 a 30 minutos. Cada dose > 500 mg deve ser infundida durante 40 a 60 minutos.
Atenção: o imipeném e cilastatina precisa sempre estar numa concentração de no máximo 5 mg de imipeném por mL.

Estabilidade, imipeném e cilastatina IV:
Armazenar o frasco com o pó seco em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Ver **Tabela 4** para estabilidade da solução diluída de imipeném e cilastatina.

CUIDADO: imipeném e cilastatina IV é quimicamente incompatível com lactato, portanto não deve ser reconstituído com diluentes que contenham lactato. Contudo, imipeném e cilastatina IV pode ser administrado na linha intravenosa na qual esteja sendo administrada uma solução de lactato.
O imipeném e cilastatina IV não deve ser misturado ou fisicamente adicionado a outros antibióticos.

Tabela 4: Estabilidade da solução diluída de imipeném e cilastatina IV

Diluente	**Período de estabilidade (horas)**	
	Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC)	**Em geladeira (de 2ºC a 8ºC)**
cloreto de sódio 0,9%	4	24
glicose 5%	4	24
glicose 10%	4	24
glicose 5% e NaCl 0,9%	4	24
glicose 5% e NaCl 0,45%	4	24
glicose 5% e NaCl 0,225%	4	24
glicose 5% e KCl 0,15%	4	24
manitol 5%	4	24
manitol 10%	4	24

9. REAÇÕES ADVERSAS

O imipeném e cilastatina sódica geralmente é bem tolerado. Em estudos clínicos controlados, imipeném e cilastatina sódica mostrou ser tão bem tolerado quanto a cefazolina, a cefalotina e a cefotaxima. Raramente é necessário interromper o tratamento em razão de reações adversas, em geral leves e temporárias. As reações adversas graves são raras. Os eventos adversos são classificados conforme as frequências a seguir: muito comum (>1/10); comum (≥1/100, <1/10); incomum (≥1/1000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1000); muito rara (<1/10.000).
Os eventos adversos seguintes foram relatados durante estudos clínicos e após a comercialização.

Reações locais:
Comum: tromboflebite;
Incomum: eritema, dor, enduração local.

Reações alérgicas/cutâneas:
Comum: exantema;
Incomum: prurido, urticária, febre, incluindo febre medicamentosa;
Rara: angioedema, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema polimorfo, reações anafiláticas, candidíase.

Reações gastrintestinais:
Comum: náusea, vômito, diarreia;
Rara: colite pseudomembranosa, pigmentação dos dentes e/ou da língua.

Sangue:
Comum: eosinofilia;
Incomum: trombocitose, teste de Coombs direto positivo, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, redução da hemoglobina, pancitopenia, aumento do tempo de protombina;
Rara: agranulocitose.

Função hepática:
Comum: aumento das transaminases séricas, aumento da fosfatase alcalina sérica;
Incomum: aumento da bilirrubina;
Rara: hepatite, insuficiência hepática;
Muito rara: hepatite fulminante.

Função renal:
Incomum: aumento da creatinina e do nitrogênio da ureia sérica;
Rara: oligúria/anúria, poliúria, insuficiência renal aguda, alteração na coloração da urina. Essa alteração é inócua e não deve ser confundida com hematúria.
É difícil determinar o papel de imipeném e cilastatina nas alterações da função renal, pois geralmente estão presentes outros fatores predisponentes à uremia pré- renal ou ao comprometimento da função renal.

Sistema nervoso/psiquiátrico:
Incomum: atividade mioclônica, distúrbios psíquicos incluindo alucinações, estados confusionais ou convulsões.

Rara: parestesia, encefalopatia.
Reações adversas relatadas na experiência pós-comercialização: agitação e discinesia.

Sentidos especiais:
Rara: perda da audição, alteração de paladar.

Pacientes granulocitopênicos: náuseas e/ou vômitos relacionados ao medicamento parecem ocorrer mais frequentemente em pacientes granulocitopênicos do que em pacientes não-granulocitopênicos tratados com imipeném e cilastatina sódica IV.

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

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda intravenosa de imipeném-cilastatina sódica em uma proporção de 1:1 foi estudada em ratos com doses de 751 a 1359 mg/kg. Após a administração do medicamento, produziu-se rapidamente ataxia, e convulsões clônicas foram observadas em aproximadamente 45 minutos.
Ocorreram mortes em 4-56 minutos com todas as doses.
Houve toxicidade aguda intravenosa de imipeném-cilastatina sódica em 5-10 minutos em camundongos com doses de 771 a 1583 mg/kg. Em todos os grupos de dose, as fêmeas apresentaram atividade diminuída, bradipneia e ptose com convulsões clônicas precedendo a morte; nos machos, foi observada ptose com todos os níveis de dose, enquanto tremores e convulsões clônicas foram observadas com todas as doses, exceto com a dose mais baixa (771 mg/kg).
Em outro estudo com camundongos, as fêmeas apresentaram ataxia, bradipneia e atividade diminuída com todas as doses, exceto com a dose mais baixa (550 mg/kg); mortes foram precedidas por convulsões clônicas. Os machos apresentaram tremores com todas as doses, e convulsões clônicas e ptose foram observadas com as duas doses mais altas (1130 e 1734 mg/kg). Ocorreram mortes entre 6 e 88 minutos com doses de 771 a 1734 mg/kg.
Em caso de superdose, descontinue imipeném e cilastatina sódica IV, trate sintomaticamente e institua medidas de suporte conforme necessário. O imipeném e a cilastatina sódica são hemodialisáveis, porém a utilidade desse procedimento na superdose é questionável.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0013

Produzido por:
ACS DOBFAR S.p.A
Teramo – Itália

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda.
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1440
Garuva – SC

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
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAUDE

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/04/2022.

IB080422a





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**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; e III) DIZERES LEGAIS	VPS	Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg
02/05/2022	2659239/22-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg
22/02/2021	0708447/21-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Reações Adversas; Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg
01/04/2019	0292103/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Reações Adversas; Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg
06/07/2018	0541004/18-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/09/2017	1965439/17-1	11040 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	11/06/2018	Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg
16/02/2016	1562089/16-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Cuidados de Armazenamento do Medicamento; Posologia e Modo de Usar e Dizeres Legais.	VPS	Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg

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**
12/12/2014	1114777/14-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Inclusão inicial de texto de bula para adequação `bula do medicamento referência, conforme RDC 47/09.	VPS	Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg