

meropeném tri-hidratado

“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”



Pó para solução injetável
500 mg e 1g

meropeném tri-hidratado

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: meropeném tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

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

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

Meropeném tri-hidratado 500 mg (sistema fechado de infusão): cada frasco-ampola contém 500 mg de meropeném na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola acompanhado de 10 bolsas de diluente contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%.

Meropeném tri-hidratado 1 g (sistema fechado de infusão): cada frasco-ampola contém 1 g de meropeném na forma de pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola acompanhado de 10 bolsas de diluente contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio a 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 anidro.

Não contém conservantes ou outros aditivos.

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 inherentemente resistentes: Aeróbicos Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia e espécies de *Legionella*.

Outros organismos inherentemente resistentes

Chlamydophila pneumoniae, *Chlamydophila 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 tri-hidratado** 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 $C_{\text{máx}}$ 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, líquor, 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 co-administração 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 ($\text{CrCL} < 2$ mL/min) quando comparado com pacientes saudáveis ($\text{CrCL} > 80$ 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 Posologia).

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 anidro.

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 Reações Adversas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 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 Posologia.

Uso em pacientes com doença hepática: pacientes portadores de alterações hepáticas pré-existente 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 do 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.

Categoria de risco na gravidez: B

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 valpróico quando co-administrado com agentes carbapenêmicos resultando na diminuição de 60-100% dos níveis de ácido valpróico em aproximadamente dois dias. Devido ao rápido início e ao prolongamento da redução da concentração a coadministração de **meropeném tri-hidratado** em pacientes estabilizados com ácido valpróico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (ver item 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 das 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

Adultos

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

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

Exceções:

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

Quando 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 2,0 g a cada 8 horas)	FREQUÊNCIA
26 - 50	1 unidade de dose	a cada 12 horas
10 - 25	1/2 unidade de dose	a cada 12 horas
<10	1/2 unidade de dose	a cada 24 horas

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.

Reconstituição e diluição

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 TRI-HIDRATADO 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.

Tempo de administração: aproximadamente 5 minutos.

MEROPENÉM TRI-HIDRATADO 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.

Diluição

Diluente: Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 5%; Glicose 10%; Solução de Ringer; Solução de Ringer Lactato; Bicarbonato de Sódio 5%; Glicose 5% e Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 5% e Cloreto de Sódio 0,2%; Cloreto de Potássio 0,15% em Glicose 5%; Bicarbonato de Sódio 0,02% em Glicose 5%; Glicose 5% em Normosol®-M; Glicose 5% em Solução de Ringer Lactato; Glicose 2,5% e Cloreto de Sódio 0,45%; Manitol 2,5%; Lactato de Sódio 1/6 N. **Volume:** 100 mL.

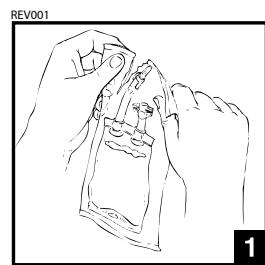
Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

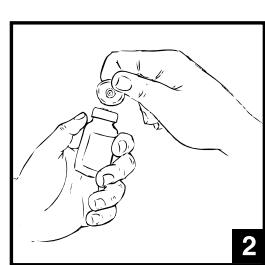
MEROPENÉM TRI-HIDRATADO 500 mg – INFUSÃO INTRAVENOSA (sistema fechado)

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

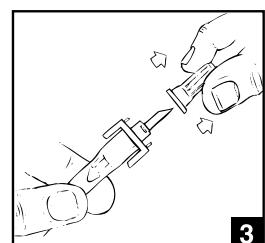
Obs.: devem ser observados cuidados usuais para evitar contaminação na montagem do sistema fechado ilustrado a seguir.



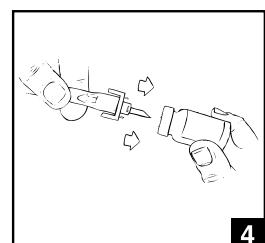
Abra o invólucro que recobre a bolsa estéril, rasgando no picote existente. Antes de utilizá-la aberta para verificar se há vazamento. Se houver, a bolsa dever ser descartada.



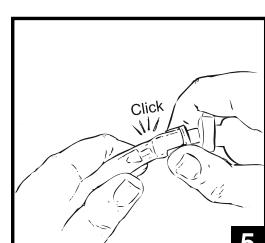
Retire o flip-off do frasco.
Faça assepsia da rolha com álcool 70%.



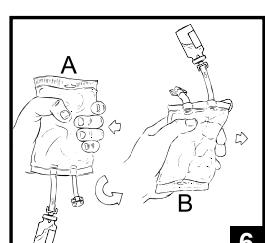
Retire a tampa, rompendo o lacre para liberar o perfurador plástico da bolsa.



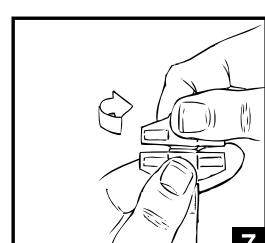
Pressione o perfurador da bolsa no frasco.



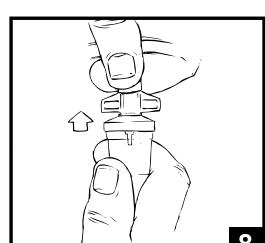
Rompa o cone do perfurador plástico para permitir a passagem do diluente para o frasco do produto.



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.

Reconstituição/diluição (realizadas simultaneamente)

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

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

MEROPENÉM TRI-HIDRATADO 1 g – VIA INTRAVENOSA DIRETA

Reconstituição

Diluente: 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.

Tempo de administração: aproximadamente 5 minutos.

MEROPENÉM TRI-HIDRATADO 1g – INFUSÃO INTRAVENOSA

Reconstituição

Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 20 mL. Agitar bem o frasco para a completa dissolução do produto.

Diluição

Diluente: Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 5%; Glicose 10%; Solução de Ringer; Solução de Ringer Lactato; Bicarbonato de Sódio 5%; Glicose 5% e Cloreto de Sódio 0,9%; Glicose 5% e Cloreto de Sódio 0,2%; Cloreto de Potássio 0,15% em Glicose 5%; Bicarbonato de Sódio 0,02% em Glicose 5%; Glicose 5% em Normosol®-M; Glicose 5% em Solução de Ringer Lactato; Glicose 2,5% e Cloreto de Sódio 0,45%; Manitol 2,5%; Lactato de Sódio 1/6 N. **Volume:** 100 mL.

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

MEROPENÉM TRI-HIDRATADO 1 g – INFUSÃO INTRAVENOSA (sistema fechado)

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

Reconstituição/diluição (realizadas simultaneamente)

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

Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.

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 a seguir foram identificadas durante os estudos clínicos com **meropeném tri-hidratado**: As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência: muito comum ($\geq 10\%$); comum ($\geq 1\% \text{ e } < 10\%$); incomum ($\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$); rara ($\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$); muito rara ($< 0,01\%$).

Frequência das reações adversas:

Frequência	Sistema, Órgão, Classe	Reações Adversas
Comum (≥ 1% e < 10%)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático Distúrbios do sistema nervoso Distúrbios gastrointestinais Distúrbios hepatobiliares Distúrbios da pele e tecido subcutâneo Distúrbios gerais e do local de aplicação	Trombocitemia Cefaleia Náusea, vômito, diarreia Aumento das alanina-aminotransaminases, aumento das aspartato-aminotransferases, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da desidrogenase láctica sanguínea e aumento da gamaglutamiltransferase Exantema e prurido Inflamação e dor
Incomum (≥ 0,1% e < 1%)	Infecções e infestações Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático Distúrbios do sistema nervoso Distúrbios hepatobiliares Distúrbios da pele e tecido subcutâneo Distúrbios gerais e do local de aplicação	Candidíase oral e vaginal Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia Parestesia Aumento da bilirrubina sanguínea Urticária Tromboflebites
Rara (≥ 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 (≥ 0,01% e < 0,1%)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Agranulocitose
Muito rara (< 0,01%)	Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático Distúrbios do sistema imune Distúrbios gastrointestinais Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Anemia hemolítica Angioedema, manifestações de anafilaxia Colite pseudomembranosa Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica

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 superdosagem intencional, embora a superdosagem possa ocorrer particularmente em pacientes com disfunção renal. Experiências limitadas na pós-comercialização indicam que se ocorrer um efeito adverso decorrente de superdosagem, 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:

Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda

Rio de Janeiro – RJ

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



Anexo B
Histórico de alteração da Bulas

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		
05/08/2014		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações; Cuidados de armazenamento do medicamento.	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g.		
08/11/2013	0944437/13-8			10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	VPS	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Pó para solução injetável 500 mg e 1 g. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.		