

meropeném
Novafarma Indústria
Farmacêutica Ltda.
Pó para solução injetável
500mg
1g

meropeném

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: meropeném

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável

meropeném 500mg e 1g: caixa com 10 frascos-ampola de vidro transparente

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

meropeném 500mg

Cada frasco-ampola contém 570,40mg de meropeném tri-hidratado equivalente a 500mg de meropeném anidro.

meropeném 1g

Cada frasco-ampola contém 1.140,80mg de meropeném tri-hidratado equivalente a 1g de meropeném anidro.

Excipiente: carbonato de sódio anidro.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Meropeném é indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças, causadas por uma única ou múltiplas bactérias sensíveis e para o tratamento empírico antes da identificação do micro-organismo causador: infecções do trato respiratório inferior; infecções do trato urinário, incluindo infecções complicadas; infecções intra-abdominais; infecções ginecológicas, incluindo infecções puererais; infecções de pele e anexos; meningite; septicemia; tratamento empírico, incluindo monoterapia inicial para infecções presumidamente bacterianas, em pacientes neutropênicos; infecções polimicrobianas; fibrose cística, 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 micro-organismos gram-positivos e gram-negativos. O meropeném é ativo in vitro contra muitas cepas resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos. Isto é explicado parcialmente pela maior estabilidade às beta-lactamases. A atividade in vitro contra cepas resistentes às classes de antibióticos não relacionadas, como aminoglicosídeos ou quinolonas, é normal.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, e informações locais sobre resistências são importantes particularmente quando relacionadas ao tratamento de infecções graves. Se necessário, deve-se procurar aconselhamento de um especialista quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

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. Possui fórmula molecular $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ e peso molecular igual a 437,5.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

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 beta-lactamases que possam hidrolisar os carbapenêmicos.

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

A suscetibilidade ao meropeném de um dado clínico isolado deve ser determinada por métodos padronizados. As interpretações dos resultados dos testes podem ser realizadas de acordo com as doenças infecciosas locais e diretrizes de microbiologia clínica.

O espectro antibacteriano do meropeném inclui as seguintes espécies, baseadas na experiência clínica e nas diretrizes terapêuticas.

Espécies comumente suscetíveis: Aeróbios gram-positivos

Enterococcus faecalis (note que *E. faecalis* pode naturalmente apresentar suscetibilidade intermediária), *Staphylococcus aureus* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSA [*S. aureus* resistente à oxacilina] são resistentes ao meropeném), *Staphylococcus*, incluindo espécies *Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas suscetíveis à meticilina: estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSE [*S. epidermidis* resistentes à meticilina] são resistentes ao meropeném), *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* grupo B), grupo *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* e *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*streptococcus* grupo A).

Espécies comumente suscetíveis: Aeróbios gram-negativos

Citrobacter freundii, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*; *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Espécies comumente suscetíveis: Anaeróbios gram-positivos

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

Espécies comumente suscetíveis: Anaeróbios gram-negativos

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

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema: Aeróbios gram-positivos

Enterococcus faecium (*E. faecium* pode apresentar naturalmente suscetibilidade intermediária mesmo sem mecanismos de resistência adquiridos).

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema: Aeróbios gram-negativos

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

Organismos inherentemente resistentes: Aeróbios gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia 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 0,25L/kg e a depuração média é de 239mL/min. a 500mg caindo para 205mL/min. a 2g. Doses de 500, 1.000 e 2.000mg de meropeném em uma infusão de 30 minutos resulta em picos de concentração plasmática de aproximadamente 23µg/mL para dose de 500mg; 49µg/mL para dose de 1g e 115µg/mL após dose de 2g, que corresponde a valores de AUC de 39,3, 62,3 e 153µg.h/mL, respectivamente. Após infusão por 5 minutos os valores de concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) são 52 e 112µg/mL após doses de 500 e 1.000mg, respectivamente. Quando doses múltiplas são administradas a indivíduos com função renal normal, em intervalos de 8 horas, não há ocorrência de acúmulo de meropeném.

Um estudo com 12 pacientes com meropeném 1.000mg 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 (27L).

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 beta-lactâmico gerando um metabólito microbiologicamente inativo. In vitro o meropeném apresenta uma reduzida suscetibilidade para hidrólise por deidropéptidase-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 (área sob a curva) plasmática e do tempo de meia-vida. Há aumentos da AUC de 2,4 vezes em pacientes com distúrbios renais moderados ($\text{CrCL} 33 - 74\text{mL/min}$), aumento de 5 vezes em pacientes com distúrbios renais graves ($\text{CrCL} 4 - 23\text{mL/min}$) e aumento de 10 vezes em pacientes que fazem hemodiálise ($\text{CrCL} < 2\text{mL/min}$) quando comparado com pacientes saudáveis ($\text{CrCL} > 80\text{mL/min}$). 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 40mg/kg apresentou valores de C_{\max} aproximados aos dos valores em adultos nas doses de 500, 1.000 e 2.000mg, 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 5,8mL/min/kg (6 - 12 anos), 6,2mL/min/kg (2 - 5 anos), 5,3mL/min/kg (6 - 23 meses) e 4,3mL/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-infecioso 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 20mg/kg a cada 8 horas atingiu 60% $T > \text{CIM}$ 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 E MODO DE USAR**”).

Dados de segurança pré-clínica

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

A DL_{50} IV de meropeném em roedores é superior a 2.000mg/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 500mg/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 120mg/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

Este medicamento é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade ao meropeném ou ao carbonato de sódio anidro.

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

Como ocorre com todos os antibióticos beta-lactâmicos, raras reações de hipersensibilidade (reações graves e ocasionalmente fatais) foram relatadas (ver item “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de micro-organismos não-sensíveis, sendo então necessárias repetidas avaliações de cada paciente. Raramente, foi relatada a ocorrência de colite pseudomembranosa com o uso de meropeném, assim como ocorre com praticamente todos os antibióticos. Desse modo, é importante considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa em pacientes que apresentem diarreia em associação ao uso de meropeném.

Não é recomendado o uso concomitante de meropeném e ácido valpróico/valproato de sódio. Meropeném pode reduzir os níveis séricos de ácido valpróico. 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 não é recomendado para uso abaixo desta faixa etária.

Uso durante a gravidez e lactação

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

Uso em idosos e pacientes com insuficiência renal

Ver item “POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Uso em pacientes com doença hepática

Pacientes portadores de alterações hepáticas pré-existente devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com meropeném.

Um teste de Coombs direto ou indireto poderá apresentar-se positivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos relacionados com a habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, ao dirigir ou operar máquinas deve-se levar em conta que foram relatados casos de dores de cabeça, parestesia e convulsões durante do uso de meropeném.

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 e probenecida. O efeito potencial de meropeném sobre a ligação de outros fármacos às proteínas plasmáticas ou sobre o metabolismo não foi estudado. No entanto, a ligação às proteínas é tão baixa que não se espera que haja interação com outros fármacos, considerando-se este mecanismo.

Foram relatadas reduções nas concentrações plasmáticas de ácido valpróico quando coadministrado 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 em pacientes estabilizados com ácido valpróico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Meropeném foi administrado concomitantemente com muitos outros medicamentos sem interações adversas aparentes. Entretanto, não foram conduzidos estudos de interação com fármacos específicos, além do estudo com a probenecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Meropeném deve ser mantido em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é 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.”

“Após reconstituição em água para injetáveis, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 3 horas ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por 16 horas.”

“Após reconstituição em cloreto de sódio 0,9%, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 3 horas ou manter sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por 15 horas.”

“Após reconstituição em glicose 5%, a solução deve ser utilizada imediatamente.”

Atenção: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração. Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulha 40 x 1,2mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Deve-se, portanto, inspecionar cuidadosamente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. Agulhas 25 x 0,8mm, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos.

No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

Meropeném apresenta-se na forma de pó branco a amarelado.

A solução para injeção intravenosa em bolus deve ser preparada dissolvendo o produto meropeném em água para injetáveis, com concentração final de 50mg/mL.

A solução para infusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o produto meropeném em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução para infusão de glicose 5%, com concentração final de 1 a 20mg/mL.

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

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

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em adultos

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

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

Exceções:

1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 1g a cada 8 horas.

2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 2g a cada 8 horas.

Quando tratar-se de infecções conhecidas ou suspeitas de serem causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, recomenda-se doses de pelo menos 1g a cada 8 horas para adultos (a dose máxima não deve ultrapassar 6g por dia, divididos em 3 doses) e doses de pelo menos 20mg/kg a cada 8 horas para crianças (a dose máxima não deve ultrapassar 120mg/kg por dia, divididos em 3 doses).

Testes regulares de suscetibilidade são recomendados no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.

Meropeném deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (ver item “CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 2g.

- Uso em adultos com função renal alterada

A dose deve ser reduzida em pacientes com clearance de creatinina inferior a 51mL/min, como esquematizado abaixo:

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose (baseada na faixa de unidade de dose de 500mg a 2,0g a cada 8 horas)	Frequência
26 - 50	1 unidade de dose	A cada 12 horas
10 - 25	½ unidade de dose	A cada 12 horas
< 10	½ unidade de dose	A cada 24 horas

Meropeném é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessário a continuidade do tratamento com meropeném, recomenda-se que no final do procedimento de hemodiálise o tratamento efetivo seja reinstituído na dosagem adequada baseada no tipo e gravidade da infecção.

Não existe experiência com diálise peritoneal.

- Uso em adultos com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção 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 50mL/min.

Uso em crianças

Para crianças acima de 3 meses de idade e até 12 anos, a dose intravenosa é de 10 a 40mg/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 50kg, deve ser utilizada a posologia para adultos.

Exceções:

1) Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 20mg/kg a cada 8 horas.

2) Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 40mg/kg a cada 8 horas.

Meropeném deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (ver item “CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 40mg/kg para crianças.

Não há experiência em crianças com função renal alterada.

Se deixar de administrar uma injeção de meropeném, esta deve ser administrada assim que possível. Geralmente, não se deve administrar duas injeções ao mesmo tempo.

Reconstituição e Compatibilidade

Para injeção intravenosa em bolus meropeném deve ser reconstituído em água para injetáveis (10mL para cada 500mg), conforme tabela abaixo. Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

As soluções reconstituídas são claras ou amarelo-pálidas.

Frasco-ampola	Conteúdo do diluente a ser adicionado	Volume final	Concentração final
500mg	10mL	10,3mL	48,54mg/mL
1g	20mL	20,4mL	49,02mg/mL

Para infusão intravenosa, os frascos-ampola de meropeném podem ser diretamente reconstituídos com um fluido de infusão compatível e, posteriormente, esta solução pode ser diluída com outra solução, também compatível, para infusão conforme necessário.

Utilizar preferencialmente soluções de meropeném recém preparadas.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Meropeném 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. 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 ($\geq 1\% \text{ e } < 10\%$)	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 gama-glutamiltransferase
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Exantema e prurido
	Distúrbios gerais e do local de aplicação	Inflamação e dor
Incomum ($\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$)	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
	Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Urticária
	Distúrbios gerais e do local de aplicação	Tromboflebites
Rara ($\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$)	Distúrbio 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 ($\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$)	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

“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 “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.

Hemodialise, se necessário, removerá meropeném e seu metabólito.

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

Registro MS 1.1402.0075

Farmacêutico Responsável: Dra. Lucimeide E. de Jesus

CRF-GO: 2377

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ME 003437

Novaarma Indústria Farmacêutica Ltda
Av. Brasil Norte, 1255, Bairro Cidade Jardim - Anápolis-GO
CNPJ: 06.629.745/0001-09 - Indústria Brasileira
Nº do lote, prazo de validade e data de fabricação
Vide frasco-ampola e/ou rótulo externo.



Anexo B

Histórico de Alteração para 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 expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/07/2014	--	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500MG PO SOL INJ IV CX 10 FA VD TRANS X 30ML 1G PO SOL INJ IV CX 10 FA VD TRANS X 50ML
04/11/2013	0927573/13-8	10459 - Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	500MG PO SOL INJ IV CX 10 FA VD TRANS X 30ML 1G PO SOL INJ IV CX 10 FA VD TRANS X 50ML