

meropeném tri-hidratado

Bula para profissional da saúde

Pó liofilizado para solução injetável

500 mg ou 1 g

meropeném tri-hidratado
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 500 mg ou 1g de meropeném: embalagem com 25 frascos-ampola

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de meropeném 500 mg contém:

meropeném tri-hidratado*570 mg
excipiente** q.s.p 1 frasco-ampola

* Cada 570 mg de meropeném tri-hidratado equivale à 500 mg de meropeném anidro.

**Excipiente: carbonato de sódio.

Cada frasco-ampola de meropeném 1 g contém:

meropeném tri-hidratado* 1,14g
excipiente q.s.p 1 frasco-ampola

*Cada 1,14 g de meropeném tri-hidratado equivale à 1 g de meropeném anidro.

**Excipiente: carbonato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O meropeném tri-hidratado 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 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, aeróbias e anaeróbias, meropeném é eficaz para o tratamento de infecções polimicrobianas;

-Fibrose cística: meropeném intravenoso tem sido utilizado eficazmente em pacientes com fibrose cística e infecções crônicas do trato respiratório inferior, tanto como monoterapia, quanto em associação com outros agentes antibacterianos. O patógeno não tem sido sempre erradicado nestes tratamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O meropeném é estável em testes de suscetibilidade que podem ser realizados utilizando-se os sistemas de rotina normal. Testes *in vitro* mostram que meropeném pode atuar de forma sinérgica com vários antibióticos. Demonstrou-se que meropeném, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, possui um efeito pós-antibiótico contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos.

O meropeném é ativo *in vitro* contra muitas cepas resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos. Isto é explicado parcialmente pela maior estabilidade às beta-lactamases. A atividade *in vitro* contra cepas resistentes às classes de antibióticos não relacionados, 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 a 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 a meticilina: estafilococos resistentes a meticilina, incluindo o MRSA são resistentes ao meropeném), *Staphylococcus*, incluindo espécies *Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas suscetíveis a meticilina: estafilococos resistentes a 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: 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, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Organismos inerentemente resistentes: Aeróbios gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia e espécies de *Legionella*.

Outros organismos inerentemente 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 2g. 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 µg/mL para dose de 500 mg; 49 µg/mL para doses de 1 g e 115 µg/mL após dose de 2 g, que corresponde a valores de AUC de 39,3, 62,3 e 153 µg.h/mL respectivamente. Após infusão por 5 minutos, os valores de $C_{\text{máx}}$ são 52 e 112 µg/mL após doses de 500 e 1000 mg, respectivamente. Quando doses múltiplas são administradas a indivíduos com função renal normal, em intervalos de 8 horas, não há ocorrência de acúmulo de meropeném.

Um estudo com 12 pacientes com meropeném 1000 mg administrado a cada 8 horas para infecções abdominais pós-cirurgia demonstrou um $C_{\text{máx}}$ e tempo de meia-vida comparáveis como os de pacientes normais, porém apresentou maior volume de distribuição (27 L).

Distribuição

A ligação de meropeném às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 2% e foi independente da concentração. O meropeném tem boa penetração na maioria dos tecidos e fluidos corporais: incluindo pulmões, secreções brônquicas, bile, líquido, tecidos ginecológicos, da pele, fáscia, músculo e exsudado peritoneal.

Metabolismo

O meropeném é metabolizado por hidrólise do anel beta-lactâmico gerando um metabólito microbiologicamente inativo. *In vitro*, o meropeném apresenta uma reduzida suscetibilidade para hidrólise por deidropeptidase-1 (DHP-I) humana, comparada ao imipeném e não é requerida a coadministração de um inibidor de DHP-I.

Eliminação

O meropeném é primariamente excretado pelos rins; aproximadamente 70% (50-70%) da dose é excretada inalterada em 12 horas. Mais de 28% é recuperado como metabólito microbiologicamente inativo. A eliminação fecal representa 2% da dose. A depuração renal medida e efeito da probenecida mostram que o meropeném sofre filtração e secreção tubular.

Insuficiência renal

Distúrbios renais resultam em um aumento da AUC plasmática e do tempo de meia-vida. Há aumentos da AUC de 2,4 vezes em pacientes com distúrbios renais moderados (CrCL 33-74 mL/min), aumento de 5 vezes em pacientes com distúrbios renais graves (CrCL 4-23 mL/min) e aumento de 10 vezes em pacientes que fazem hemodiálise (CrCL < 2 mL/min) quando comparado com pacientes saudáveis (CrCL > 80 mL/min). A AUC do metabólito microbiologicamente inativo de anel aberto foi também consideravelmente maior em pacientes com distúrbios renais. São necessários ajustes de dose em indivíduos com disfunção renal moderada ou grave.

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

Insuficiência hepática

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

Adultos

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

Crianças

A farmacocinética em adolescentes e crianças com infecção, as doses de 10, 20 e 40 mg/kg apresentaram 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 (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Dados de segurança pré-clínico

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 DL50 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 beta-lactâmicos também podem ser hipersensíveis ao meropeném tri-hidratado.

Como ocorre com todos os antibióticos beta-lactâmicos, raras reações de hipersensibilidade (reações graves e ocasionalmente fatais) foram relatadas (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As reações adversas cutâneas graves (RACG), como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme (EM) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foram relatadas em pacientes que receberam meropeném tri-hidratado (vide item **9. REAÇÕES**

ADVERSAS). Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, meropeném deve ser retirado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de microrganismos não sensíveis, 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 valpróico/valproato de sódio. O meropeném tri-hidratado pode reduzir os níveis séricos de ácido valpróico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (vide item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Uso pediátrico: A eficácia e a tolerabilidade em neonatos com idade inferior a 3 meses não foram estabelecidas. Portanto, meropeném tri-hidratado não é recomendado para uso abaixo desta faixa etária.

Uso em idosos e pacientes com insuficiência renal: Vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

Uso em pacientes com doença hepática: Pacientes portadores de alterações hepáticas preexistente devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com meropeném tri-hidratado.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não foram realizados estudos relacionados com a habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, ao dirigir ou operar máquinas deve-se levar em conta que foram relatados casos de dores de cabeça, parestesia e convulsões durante o uso de meropeném tri-hidratado.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: 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. O 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.

Lactação: Foram relatados casos de excreção de meropeném no leite materno. Este medicamento não deve ser usado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida compete com meropeném pela secreção tubular ativa, e então, inibe a excreção renal do meropeném, provocando aumento da meia-vida de eliminação e da sua concentração plasmática. 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 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 tri-hidratado em pacientes estabilizados com ácido valpróico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (vide item 5.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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.

Características do produto antes da reconstituição: Frasco ampola contendo pó branco a quase amarelo, isento de partículas estranhas.

Características do produto após reconstituição: Solução límpida incolor à levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Cuidados de administração

O meropeném não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos. Recomenda-se que as soluções de meropeném sejam preparadas imediatamente antes do uso. Entretanto, as soluções reconstituídas de meropeném mantêm potência satisfatória à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), variando conforme a solução utilizada para a reconstituição. 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.

Armazenamento após a reconstituição

ESTABILIDADE DE MEROPENÉM APÓS RECONSTITUIÇÃO		
DILUENTE	PERÍODO DE ESTABILIDADE (HORAS)	
	15° C a 30° C	2° C a 8° C
Frascos reconstituídos com água para injeção, para administração em bolus	8	48
Infusões (1-20 mg/mL) preparadas com:		
Cloreto de sódio 0,9%	10	48
Soro glicosado 5%	3	18
Soro glicosado 10%	2	8
Soro glicosado 5% e cloreto de sódio 0,9%	3	14
Soro glicosado 5% e cloreto de sódio 0,2%	3	18
Soro glicosado 5% e cloreto de potássio 0,15%	3	18
Soro glicosado 5% e bicarbonato de sódio 0,02%	2	18
Soro glicosado 5% em solução de lactato de Ringer	3	18
Soro glicosado 5% e cloreto de sódio 0,18%	4	20
Soro glicosado 5% em Normosol-M	3	20
Soro glicosado 2,5% e cloreto de sódio 0,45%	2	24
Manitol 2,5%	4	20
Manitol 10%	3	20
Injeção de Ringer	8	48
Injeção de lactato de Ringer	8	48
Injeção de lactato Ringer 1/6 N	8	24
Injeção de bicarbonato de sódio 5%	3	16
Dextran 70 a 6% em cloreto de sódio 0,9%	4	24
Dextran 70 a 6% em cloreto de sódio 5%	2	18

Após reconstituição, as soluções de meropeném tri-hidratado 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.

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 susceptibilidade 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*.

O meropeném tri-hidratado deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (vide item **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO – Armazenamento após a reconstituição**). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 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

O meropeném tri-hidratado é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessário 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.

O meropeném tri-hidratado deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos (vide item 7. **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO** –

Armazenamento após a reconstituição). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 40 mg/kg 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 Compatibilidade

Preparo de meropeném tri-hidratado:

Para injeção intravenosa em bolus, meropeném tri-hidratado deve ser reconstituído em água estéril para injeção (10 mL para cada 500 mg), conforme tabela abaixo. Essa reconstituição fornece uma solução de concentração final de aproximadamente 50 mg/mL. A solução reconstituída é incolor ou levemente amarelada.

FRASCO	CONTEÚDO DO DILUENTE A SER ADICIONADO
500 mg	10 mL
1 g	20 mL

Para infusão intravenosa, os frascos-ampolas de meropeném tri-hidratado podem ser diretamente reconstituídos com um fluido de infusão compatível, e posteriormente, a esta diluição pode ser adicionada a outra solução, também compatível, para infusão conforme necessário.

Utilizar preferencialmente soluções de meropeném tri-hidratado recém-preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de meropeném tri-hidratado mantêm potência satisfatória em temperatura ambiente (15-30°C) ou sob refrigeração (2-8°C), de acordo com o item **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO – Armazenamento após a reconstituição.**

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

O meropeném tri-hidratado não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos.

As soluções de meropeném tri-hidratado não devem ser congeladas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O meropeném tri-hidratado é geralmente bem tolerado. As reações adversas raramente levaram à interrupção do tratamento. As reações adversas graves são raras.

As reações adversas a seguir foram identificadas durante os estudos clínicos e experiências pós-comercialização com meropeném tri-hidratado:

Reações adversas por categoria de frequência SOC (Sistema, Órgão, Classe) e CIOMS listados por ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Sistema, Órgão, Classe	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito rara < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações			Candidíase oral e vaginal			
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Trombocitemia	Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenia, Eosinofilia			Agranulocitose*, Anemia hemolítica*
Distúrbios do sistema imune						Manifestações de anafilaxia*, angioedema*
Distúrbios psiquiátricos				Delirium*		
Distúrbios de sistema nervoso		Cefaleia	Convulsões, Parestesia			
Distúrbios gastrintestinais		Diarreia, Vômito, Náusea				Colite pseudomembranosa*
Distúrbios hepatobiliares		Aumento da alanina-aminotransaminase, Aumento das aspartato-aminotransferase, Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, Aumento da desidrogenase láctica sanguínea	Aumento da bilirrubina sanguínea, Aumento da gama-glutamilttransferase			
Distúrbios da pele e subcutâneos		Rash	Prurido, Urticária			Necrólise epidérmica tóxica*,

						Síndrome de Stevens Johnson*, Eritema multiforme*, Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos*, Pustulose exantemática generalizada aguda*
Distúrbios gerais e do local de aplicação		Inflamação	Tromboflebitides, Dor			

* Reações adversas identificadas pós-comercialização

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É improvável que ocorra a superdose intencional, embora a superdose possa ocorrer, particularmente, em pacientes com disfunção renal. Experiências limitadas na pós-comercialização indicam que se ocorrer um efeito adverso decorrente de superdose, este não será diferente dos descritos no item 9. **REAÇÕES ADVERSAS** e será geralmente de gravidade leve e solucionado com a suspensão do tratamento ou redução da dose. O tratamento sintomático deve ser considerado.

Em indivíduos com função renal normal ocorrerá rápida eliminação renal.

Hemodiálise, se necessário, removerá meropeném tri-hidratado e seu metabólito.

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

MS: 1.8830.0054

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 – São Paulo – SP

Registrado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

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



0800 020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2018	0883633/18-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão inicial do texto de bula. A bula padrão do medicamento de referência Merone® IV , publicada no Bulário Eletrônico em 07/02/2018 foi considerada para elaboração desta versão.	VPS	500 mg e 1 G
N/A	N/A	GENÉRICO- Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	“IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO” “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” “9. REAÇÕES ADVERSAS” “Dizeres Legais”	VPS	500 mg e 1 G