

meropeném

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável 500 mg e 1 g

meropeném

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**APRESENTAÇÕES**

Pó para solução injetável

Cartucho com 25 frascos-ampolas contendo meropeném tri-hidratado equivalente a 500 mg ou 1 g de meropeném anidro.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES****COMPOSIÇÃO**

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

Cada frasco-ampola de 1 g contém 1140 mg de meropeném tri-hidratado, equivalente a 1 g de meropeném anidro.

(excipiente: carbonato de sódio)

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Adultos e Crianças**

Meropeném é indicado para o tratamento das seguintes infecções 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;
- Septicemia;
- Meningite;
- 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 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 à maioria das serinas betalactamases, e sua alta 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 da bactéria Gram-negativa (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 a 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, são resistentes ao meropeném); espécies de *Staphylococcus*, incluindo *Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas suscetíveis à meticilina; estafilococos resistentes à meticilina, incluindo o MRSA, 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*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Espécies comumente suscetíveis: Anaeróbios Gram-positivos

Clostridium perfringens, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, espécies de *Peptostreptococcus* (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

Espécies de *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Microrganismos inerentemente resistentes: Aeróbios Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia, espécies de *Legionella*.

Outros microrganismos inerentemente resistentes

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

A literatura de microbiologia 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 o *clearance* médio é de 239 mL/min a 500 mg caindo para 205 mL/min a 2 g. Doses de 500, 1.000 e 2.000 mg em uma infusão de 30 minutos resulta em valores médios de $C_{\max}$ de aproximadamente 23, 49 e 115 µg/mL respectivamente, os valores correspondentes da AUC foram de 39,3, 62,3 e 153 µg.h/mL. Após infusão por 5 minutos os valores de $C_{\max}$ são 52 e 112 µg/mL após doses de 500 e 1.000 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 1.000 mg, administrado a cada 8 horas para infecções intra-abdominais pós-cirurgia, demonstrou uma $C_{\max}$ e tempo de meia-vida comparáveis como os de pacientes normais, porém apresentou maior volume de distribuição 27 L.

Distribuição

A ligação média de meropeném às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 2 %, e foi independente da concentração. O meropeném demonstrou ter boa penetração em vários tecidos e fluidos corporais, incluindo pulmões, secreções brônquicas, bile, líquido, tecidos ginecológicos, pele, fáscia, músculo e exsudato peritoneal.

Metabolismo

Meropeném é metabolizado por hidrólise do anel beta-lactâmico gerando um metabólito microbiologicamente inativo. *In vitro*, 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

Meropeném é primariamente excretado inalterado pelos rins; aproximadamente 70% (50-75%) da dose é excretada inalterada em 12 horas. Mais de 28% é recuperado como metabólito microbiologicamente inativo. A eliminação fecal representa somente 2% da dose aproximadamente. O *clearance* renal medido e o efeito da probenecida mostram que meropeném sofre filtração e secreção tubular.

Insuficiência renal

Distúrbios renais resultam em um aumento da AUC plasmática e do tempo de meia-vida de meropeném. Há aumentos da AUC de 2,4 vezes em pacientes com distúrbios renais moderados (CLCr 33-74 mL/min), aumento de 5 vezes em pacientes com distúrbios renais graves (CLCr 4-23 mL/min), e aumento de 10 vezes em pacientes que fazem hemodiálise (CLCr <2 mL/min), quando comparado com pacientes saudáveis (CLCr >80 mL/min). A AUC do metabólito aberto do anel microbiologicamente inativo também aumentou consideravelmente em pacientes com distúrbios renais. São necessários ajustes de dose em indivíduos com disfunção renal moderada ou grave (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Meropeném é eliminado por hemodiálise com *clearance* aproximadamente 4 vezes maior que em pacientes anúricos.

Insuficiência hepática

Um estudo em pacientes com cirrose alcoólica não demonstrou efeito da doença hepática na farmacocinética do meropeném após doses repetidas.

Pacientes Adultos

Estudos farmacocinéticos realizados em pacientes não demonstraram diferenças farmacocinéticas significativas em relação a indivíduos saudáveis com função renal equivalente. Um modelo populacional desenvolvido a partir dos dados de 79 pacientes com infecção intra-abdominal ou pneumonia mostraram uma dependência do volume central sobre o peso e o *clearance*, e sobre o *clearance* da creatinina e a idade.

Crianças

A farmacocinética em lactentes e crianças com infecção nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg apresentou valores de $C_{\max}$ aproximados aos dos valores em adultos nas doses de 500, 1.000 e 2.000 mg, respectivamente. A comparação demonstrou farmacocinética consistente entre as doses e os tempos de meia-vida semelhante a dos adultos para todos os indivíduos, exceto nos mais jovens (< 6 meses $t_{1/2}$ 1,6 horas). Os valores médios de *clearance* 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 correntes, embora haja uma variabilidade individual significativa. A farmacocinética de meropeném em neonatos requerendo tratamento anti-infeccioso apresentou aumento do *clearance* em neonatos com cronologia ou idade gestacional maior, com uma meia vida média 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 a termo.

Idosos

Estudos farmacocinéticos em pacientes idosos saudáveis (65-80 anos) demonstraram redução do *clearance* plasmático correlacionado com a redução do *clearance* da creatinina associada à idade e com a pequena redução do *clearance* 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-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 2.000 mg/kg ou mais. Meropeném é geralmente bem tolerado pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Foram observados efeitos apenas com doses muito altas de 2.000 mg/kg ou mais. A DL_{50} I.V de meropeném em roedores é superior a 2.000 mg/kg. Em estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração, foram observados apenas efeitos menores 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. Um único metabólito de meropeném teve um perfil similar de baixa toxicidade em estudos em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Meropeném é contraindicado a pacientes que demonstraram hipersensibilidade ao produto. 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 (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Foi relatada rabdomiólise com o uso de meropeném. Se forem observados sinais ou sintomas de rabdomiólise, o meropeném deve ser descontinuado e iniciada a terapia adequada.

Lesão hepática induzida por medicamentos (LHIM) foi associada ao uso de meropeném (vide item 9. Reações Adversas). Em caso de suspeita de LHIM, a função hepática deve ser monitorada. Se ocorrer LHIF grave, a descontinuação do tratamento deve ser considerada como clinicamente apropriada.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante o tratamento.

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, 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.

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

Não é recomendado o uso concomitante de meropeném e ácido valproico/valproato de sódio. Meropeném pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Foram relatados casos de crises convulsivas durante o tratamento com meropeném. Esses casos ocorreram mais frequentemente em pacientes com perturbações do SNC (por exemplo, lesões cerebrais ou história de convulsões) ou com meningite bacteriana e/ou comprometimento da função renal. Recomenda-se o ajuste da dose em pacientes com idade avançada e/ou pacientes adultos com *clearance* da creatinina de 50 mL/min, ou menor.

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 em pacientes com insuficiência renal: Vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em pacientes com insuficiência hepática: Pacientes portadores de alterações hepáticas preexistente 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 o uso de meropeném.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: meropeném é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista

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.

Lactação: Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Foram relatados casos de excreção de meropeném no leite materno. Meropeném 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 concentração plasmática de meropeném. 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 valproico quando coadministrado com agentes carbapenêmicos resultando na diminuição de 60-100% dos níveis de ácido valproico em aproximadamente dois dias. Devido ao rápido início e ao prolongamento da redução da concentração a coadministração de meropeném em pacientes estabilizados com ácido valproico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (vide item 5. 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 armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) e pode ser utilizado por até 24 meses a partir da data de fabricação. A estabilidade do medicamento após a reconstituição está descrita no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Não congelar.

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: pó cristalino branco a ligeiramente amarelado.

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 se tratar 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 aprovada é de 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 aprovada é de 120 mg/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 por 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:

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Dose (baseada na faixa de unidade de dose de 500 mg a 2,0 g a cada 8 horas, veja acima)	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 hemodíalise e hemofiltração caso seja necessária a continuidade do tratamento com meropeném recomenda-se que no final do procedimento de hemodíalise 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 hepática.

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.

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 deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa por 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.

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, compatibilidade e estabilidade

Preparo de meropeném:

Para injeção intravenosa em bolus meropeném 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. As soluções reconstituídas são límpidas, de incolor a ligeiramente amarelada, sem partículas em suspensão ou depositadas em até 05 minutos.

Frasco	Conteúdo do diluente a ser adicionado
500 mg	10 mL
1 g	20 mL

Para infusão intravenosa, os frascos-ampolas de meropeném podem ser diretamente reconstituídos com um fluido de infusão compatível (como listado no item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento – Armazenamento após reconstituição) e, posteriormente, a esta diluição pode ser adicionada a outra solução de infusão compatível, conforme necessário.

Utilizar preferencialmente soluções de meropeném recém-preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de meropeném mantêm potência satisfatória em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou sob refrigeração (de 2°C a 8°C), como está listado na tabela “Estabilidade de Meropeném Reconstituído”.

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

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

As soluções de meropeném não devem ser congeladas.

Atenção: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40 x 1,2 mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30 x 0,8 mm ou 25 x 0,8 mm embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

ESTABILIDADE DE MEROPENÉM RECONSTITUÍDO		
DILUENTE	PERÍODO DE ESTABILIDADE (HORAS)	
	De 15°C a 30°C	De 2°C a 8°C
Estabilidade após reconstituição		
Água estéril para injeção	1	2
Diluição para infusões (1-20 mg/mL)		
Cloreto de Sódio 0,9%	1	2
Soro glicosado 5%	1	2

Nota: Os medicamentos de uso parenteral devem ser visualmente inspecionados antes da administração com relação a materiais estranhos, e não devem ser utilizados se estes estiverem presentes.

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Meropeném 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.

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

Classe de Sistema de Órgãos	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 Candidíase vaginal			
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Trombocitemia	Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenia, Eosinofilia			Agranulocitose*, Anemia hemolítica*
Distúrbios do sistema imune						Manifestações de Anafilaxia*, Angioedema*
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Hipocalcemia			
Distúrbios psiquiátricos			Alucinação, Depressão	Delirium*		
Distúrbios de sistema nervoso		Cefaleia	Convulsões, Parestesia, Insônia, Agitação, Confusão, Nervosismo, Ansiedade			
Distúrbios cardiovasculares			Insuficiência cardíaca, Parada cardíaca, Taquicardia, Hipertensão, Infarto do Miocárdio, Bradicardia, Hipotensão, Síncope			
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			Dispneia, Asma, Tosse, Edema Pulmonar, Embolia Pulmonar			
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, Diarreia, Vômito, Náusea	Anorexia, Flatulência, Dispepsia, Obstrução Intestinal			Colite pseudomembranosa*
Distúrbios hepatobiliares		Aumento da alanina-aminotransaminase, Aumento das aspartato-aminotransferase, Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, Aumento da desidrogenase láctica sanguínea	Lesão hepática induzida por medicamentos* 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 músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						Rabdomiólise*

Distúrbios renais e urinários			Disúria, Disfunção Renal, Incontinência Urinária			
Distúrbios gerais e do local de aplicação		Inflamação	Tromboflebites, Dor			
Alterações laboratoriais			Aumento da creatinina no sangue, Aumento da ureia no sangue			

* Reações adversas identificadas pós-comercialização.

Descrição das reações adversas selecionadas

Síndrome de Kounis

A síndrome de Kounis (síndrome coronariana aguda associada a uma reação alérgica) foi relatada com outros antibióticos beta-lactâmicos.

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

10. SUPERDOSE

É improvável que ocorra a superdose intencional com meropeném, 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 removerá meropeném e seu metabólito.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0063.0229

Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval

CRF-RJ nº 17295

Registrado e Produzido por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**

Rua Antônio João nº 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.258.401/0001-03

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



4401015-16

www.biochimico.ind.br



BioChimico®

Histórico de Alteração de Bula
Meropeném genérico

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/01/2014	0237000/14-0	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula – adequação ao medicamento de referência	VP/VPS	Embalagens com 10 e 50 frascos-ampola
06/11/2014	1001142/14-1	10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização das apresentações comerciais	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola
04/02/2016	1245566/16-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de saúde: 9. Reações Adversas Bula Paciente: 8. Quais males este medicamento pode me causar? III - Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola
14/09/2016	2281624/16-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I-Identificação do Medicamento III- Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola

10/08/2017	1675514/17-6	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula do Paciente: 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	Embalagens com 25 frascos-ampola
08/05/2018	0366593/18-3	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de saúde: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola
20/03/2019	0251466/19-4	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de saúde: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas 10. Superdose Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que indicada deste medicamento?	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola

04/12/2019	3077045/19-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de saúde: 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este Medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola
27/08/2020	2893790/20-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de saúde: 1. Indicação 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Bula Paciente: 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola

26/02/2021	0769744/21-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de saúde: 9. Reações adversas	VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola
21/10/2021	4159725/21-0	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III- Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos-ampola
12/08/2022	4546781/22-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos- ampola
03/01/2024	0007171/24-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Profissional de saúde: I-Identificação domedicamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações Adversas;III – Dizeres Legais. Paciente: I – Identificação domedicamento; 8. Quais os males este medicamento pode me causar? III – Dizeres Legais.	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos- ampola

28/03/2024	0392406/24-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Profissional de saúde: 5.Advertências e Precauções; 9. Reações Adversas. Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Embalagens com 25 frascos- ampola
09/09/2024	1237304/24-5	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Profissional de saúde: 5.Advertências e Precauções; 8. Posologia e Modo de Usar.	VPS	Embalagens com 25 frascos- ampola
10/03/2025	0322265/25-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Paciente 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? III – Dizeres Legais. Profissional de saúde: 5. Advertências e precauções; III -Dizeres Legais.	VPS	Embalagens com 25 frascos- ampola

12/06/2026	0578149/26-5	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Paciente: 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5.Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? Profissional de saúde: 5. Advertências e precauções; 7.Cuidados de armazenamento do medicamento 8.Posologia e modo de usar	VPS/VP	Embalagens com 25 frascos- ampola
------------	--------------	---	----	----	----	----	--	--------	---

meropeném

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó para solução injetável 2g

meropeném

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**APRESENTAÇÕES**

Pó para solução injetável

Caixas com 5 ou 10 frascos-ampola contendo meropeném tri-hidratado equivalente a 2 g de meropeném anidro

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 2 g contém 2280 mg de meropeném tri-hidratado, equivalente a 2 g de meropeném anidro.
(excipiente: carbonato de sódio)

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Meropeném por infusão prolongada está indicado para o tratamento de infecções graves, ocasionadas por bactérias multirresistentes sendo intrinsecamente mais potente contra *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, tais como:

- pneumonia associada ao uso de ventiladores mecânicos;
- meningite bacteriana;
- septicemia;
- fibrose cística.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia do meropeném para o tratamento de pneumonias associadas ao uso de ventiladores mecânicos (PAV) foi realizada comparando três posologias distintas: 2 g por infusão prolongada por 3 horas a cada 8 horas por um período de 24 horas, injeção em *bolus* de meropeném 1 g por 10 minutos a cada 8 horas por um período de 24 h e 1 g por infusão prolongada por 3 horas a cada 8 h por um período de 24h. Foi evidenciada proporcionalidade entre dose e ASC (área sob a curva) por infusão prolongada. O *breakpoint* utilizado foi o estabelecido pela CLSI, que é a CIM maior de 4,0 µg/mL. Logo, as concentrações séricas médias obtidas após infusão de 1 g de meropeném por 3 h ficaram acima de 4,0 µg/mL por aproximadamente 72% do intervalo de dosagens de 8 horas. Da mesma maneira, quando uma injeção em *bolus* de 1 g de meropeném foi administrada, as porcentagens de T> CIM foram aproximadamente de 60 % do intervalo entre as doses. A CIM para *P. aeruginosa* isolada de dois pacientes foi > que 4,0 µg/mL. De acordo com as simulações farmacocinéticas com as CIMs para os patógenos, as concentrações médias obtidas através da infusão de 1 g de meropeném por 3 horas estavam acima de 8 µg/mL por aproximadamente 58% do período de 8 horas. Entretanto, as concentrações séricas médias quando 2 g de meropeném foram administradas por 3 horas ficaram acima das CIMs de 8 e 16 µg/mL por 72% e 57% do intervalo de dose de 8 horas, respectivamente. Deste modo, no tratamento de infecções com microrganismos que apresentam CIM intermediário (resistência intermediária), a dose de meropeném administrada por infusão prolongada de 3 h pode ser aumentada até 2 g a cada 8 h. Para o tratamento de infecções causadas por patógenos isolados com resistência intermediária, a infusão por 3 horas de meropeném 2 g a cada 8 horas fornece concentrações séricas acima da CIM de 16 µg/mL para quase 60% do intervalo de 8 horas.¹ Em um estudo randomizado, cruzado e prospectivo, quinze pacientes criticamente infectados com diagnóstico de pneumonia (n=7), seps (n=3) ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica (n=5) receberam, aleatoriamente, ou uma dose de ataque de 2g de meropeném intravenoso IV seguida por infusão contínua diária de 3g por 48 horas, ou administração intermitente de 2g de meropeném intravenoso IV a cada 8 horas por 2 dias. Os objetivos principais deste estudo foram investigar a farmacocinética do meropeném por infusão prolongada versus infusão intermitente em pacientes portadores de infecções graves internados, e comparar os efeitos colaterais dos dois regimes de administração empregados. Os autores concluíram que o racional para usar o meropeném por infusão contínua é apoiado pelos dados farmacocinéticos. As concentrações séricas permaneceram acima da CIM para a maioria dos prováveis patógenos em todos os pacientes. Durante a infusão prolongada não foram observados efeitos adversos relacionados a este regime de administração. Desta forma, o meropeném pode ser administrado com segurança por este regime.²

Em um estudo clínico envolvendo 6 indivíduos com fibrose cística, administrou-se o meropeném na dosagem de 2g a cada 8 horas por infusão endovenosa por 30 minutos. Três doses sucessivas foram administradas. O uso do meropeném 2g em regime de infusão maximiza a farmacodinâmica deste antibiótico. Os resultados do estudo mostram que após uma dosagem de 2g de meropeném a

cada 8 horas, as concentrações plasmáticas permanecem mais altas por pelo menos 50% dos intervalos entre as dosagens, minimizando a probabilidade de uma resposta clínica desfavorável.³

Referências Bibliográficas:

1. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; v49 (4):1337-1339.
2. Thalhammer F, Traunmuller F, Menyawi I, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial chemotherapy* 1999; v:43: 523-527.
3. Bui K, Ambrose P, Nicolau D, et al. Pharmacokinetics of high-dose meropenem in adult cystic fibrosis patients. *Chemotherapy* 2001; vol 47: 153-156.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Meropeném é um antibiótico para uso parenteral, pertencente à classe dos carbapenêmicos. A presença de um anel carbapenêmico confere a esta substância a propriedade de agir com elevada potência contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Age facilmente nestes microrganismos, pois possui estabilidade frente a todas as betalactamases, sendo estável à hidrólise pela enzima ESBL (enzima betalactamase de espectro estendido), além de possuir uma boa afinidade pelas proteínas que ligam à penicilina (PBP). Estas propriedades fazem dos carbapenêmicos agentes muito efetivos para o tratamento de infecções bacterianas graves.

Possui atividade antimicrobiana tempo-dependente, ou seja, seu sucesso clínico depende da porcentagem do tempo (%T) em que os níveis do fármaco no local da infecção excedem a CIM (concentração inibitória mínima). Uma maneira de prolongar a %T> CIM é através da infusão prolongada do fármaco, que fornece um tempo maior acima da CIM, se comparado com a administração IV (intravenosa) em bolus. A duração acentuada do efeito antibiótico pode ser particularmente importante em pacientes imunossuprimidos, com infecção grave ou no tratamento de patógenos com CIM alta. Para o meropeném, 40% do tempo do intervalo de dose ou mais acima da CIM se correlaciona com o potencial bactericida máximo do fármaco, aumentando a eficácia do produto.

O espectro antibacteriano in vitro do meropeném inclui a maioria dos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos clinicamente significantes e cepas de bactérias aeróbicas e anaeróbicas conforme a relação a seguir:

Bactérias anaeróbicas	Gram-negativos aeróbios	Gram-positivos aeróbios
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>Bacillus spp.</i>
<i>Actinomyces meyeri</i>	<i>Acinetobacter anitratus</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Bacteróides-Prevotella- Porphyromonas spp.</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus liquifaciens</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Acinetobacter junii</i>	<i>Enterococcus avium</i>
<i>Bacteroides vulgatus</i>	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
<i>Bacteroides variabilis</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Bacteroides pneumosintes</i>	<i>Aeromonas sobria</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>
<i>Bacteroides coagulans</i>	<i>Aeromonas caviae</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Bacteroides uniformis</i>	<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (penicilinase-negativos e positivos)
<i>Bacteroides distasonis</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Staphylococcus</i> (coagulase-negativos), incluindo:
<i>Bacteroides ovatus</i>	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Bacteroides eggerthii</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Bacteroides capsillosis</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>
<i>Bacteroides buccalis</i>	<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Staphylococcus xylosus</i>
<i>Bacteroides corporis</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Bacteroides gracilis</i>	<i>Citrobacter amalonaticus</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>

<i>Bacteroides levii</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Staphylococcus simulans</i>
<i>Bacteroides caccae</i>	<i>Enterobacter (Pantoea) agglomerans</i>	<i>Staphylococcus intermedius</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Staphylococcus sciuri</i>
<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Enterobacter sakazakii</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensível e resistente a penicilina)
<i>Prevotella bivia</i>	<i>Escherichia hermannii</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Prevotella corporis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Prevotella oralis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> (incluindo cepas betalactamase-positivas e resistentes a ampicilina)	<i>Streptococcus equi</i>
<i>Prevotella disiens</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Prevotella ruminicola</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Prevotella oris</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Streptococcus mitior</i>
<i>Prevotella buccae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus milleri</i>
<i>Prevotella denticola</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (incluindo cepas betalactamase-positivas, resistentes a penicilina a espectinomicina).	<i>Streptococcus sanguis</i>
<i>Prevotella oris</i>	<i>Hafnia alvei</i>	<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Prevotella buccae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Prevotella denticola</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Streptococcus morbillorum</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	<i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>Streptococcus cremoris</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Streptococcus Grupo G</i>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	<i>Streptococcus Grupo F</i>
<i>Bilophila wadsworthia</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Clostridium bifermentans</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Clostridium ramosum</i>	<i>Proteus penneri</i>	
<i>Clostridium sporogenes</i>	<i>Providencia rettgeri</i>	
<i>Clostridium cadaveris</i>	<i>Providencia stuartii</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Providencia alcalifaciens</i>	
<i>Clostridium sordellii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Clostridium clostridioformis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Clostridium innocuum</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	
<i>Clostridium subterminale</i>	<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	
<i>Clostridium tertium</i>	<i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i>	
<i>Eubacterium lentum</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Eubacterium aerofaciens</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	<i>Pseudomonas pickettii</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Pseudomonas acidovorans</i>	
<i>Fusobacterium varium</i>	<i>Salmonella ssp</i> (incluindo <i>Salmonella enteritidis/typhi</i>)	
<i>Mobiluncus curtisii</i>	<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Mobiluncus mulieris</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Serratia rubidaea</i>	

<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Shigella sonnei</i>	
<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i>	<i>Shigella flexneri</i>	
<i>Peptococcus saccharolyticus</i>	<i>Shigella boydii</i>	
<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>	
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	<i>Vibrio cholerae</i>	
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	
<i>Propionibacterium acne</i>	<i>Vibrio vulnificus</i>	
<i>Propionibacterium avidum</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>Propionibacterium granulosum</i>		
<i>Veillonella parvula</i>		
<i>Wolinella recta</i>		

Propriedades Farmacocinéticas

Em voluntários sadios, a administração de 2 g por infusão prolongada durante 3 h apresenta melhor potencial de cura para infecções causadas por microrganismos menos sensíveis, quando comparada com a dose de 0,5 g neste mesmo regime de infusão, pois garante a %T > CIM superiores. Para confirmar que o estado de equilíbrio (*steady-state*) foi alcançado, as concentrações séricas do fármaco foram comparadas no tempo $t = 0$ h imediatamente antes da terceira dose ($0,32 \pm 0,17 \mu\text{g/mL}$ para a dose de 0,5 g, e $1,92 \pm 0,99 \mu\text{g/mL}$ para a dose de 2 g) e no $t = 8$ h após a terceira dose ($0,22 \pm 0,11 \mu\text{g/mL}$ para a dose de 0,5 g e $1,58 \mu\text{g/mL} \pm 0,53$ para a dosagem de 2 g). O perfil sérico foi determinado para a terceira dose administrada em cada posologia. A ausência de diferenças significativas no $t = 0$ e $t = 8$ h confirmou o estado de equilíbrio para as duas doses ($p > 0,05$). O meropeném 2 g apresenta proporcionalidade entre as doses administradas e as concentrações plasmáticas, uma vez que os valores de $C_{\text{máx}}$ e ASCs são 4 vezes maiores para a dose de 2 g se comparado com a dose de 0,5 g, confirmando que a farmacocinética é linear, com as concentrações plasmáticas aumentando de acordo com a dose administrada, para estas faixas de dose, sendo a ASC igual a $28,35 \pm 2,86 \mu\text{g.h/mL}$ para o meropeném 0,5 g e $126,55 \pm 28,81 \mu\text{g.h/mL}$ para o meropeném 2 g. Esta mesma proporcionalidade pode ser observada ao se comparar os valores de $C_{\text{máx}}$ para dose de 0,5 g, este parâmetro médio foi de $9,71 \pm 0,76 \mu\text{g/mL}$ e para dosagem de meropeném 2 g, o $C_{\text{máx}}$ foi de $15,24 \pm 3,79$. Juntamente a estes parâmetros farmacocinéticos, determinou-se o tempo em que as concentrações séricas foram superiores à CIM. Para tanto, considerou-se o *breakpoint* de resistência para o meropeném estabelecido pelo *Clinical Laboratory Standard Institute* – CLSI, que é $> 4 \mu\text{g/mL}$ para *P. aeruginosa*. A meta de pelo menos 30% do tempo do intervalo entre as doses acima deste CIM (%T > CIM) é considerada como alvo terapêutico para o meropeném. Deste modo, a infusão por 30 min. das doses de 0,5 e 2 g resulta em %T > CIM de 30% e 58%, respectivamente. Estas mesmas doses administradas por infusão prolongada de 3 horas, resultam em metas farmacodinâmicas de 43% e 73%, respectivamente. Quando as CIMs 90 de $32 \mu\text{g/mL}$ e $16 \mu\text{g/mL}$ para espécies de *Acinetobacter* e *P. aeruginosa* são utilizadas, apenas a infusão por 3 h garante %T > CIM superior a 30% para *P. aeruginosa*, sendo de 32% para a dose 0,5 g e 48% para a dose de 2 g. Para *Acinetobacter*, apenas a dose de 2 g nas duas formas de administração (infusão de 30 min e 3 h) garante %T > CIM em torno de 19% do tempo de intervalo. Os resultados indicam que a dose de 2 g administrada como infusão contínua por 3 h apresenta o melhor potencial de cura para infecções ocasionadas por microrganismos com CIM elevadas e intermediárias, pois garante a %T > CIM superiores.

Distribuição:

Outros locais de distribuição do meropeném

1. Bile: Alcança altas concentrações na bile em pacientes recebendo colangiografia retrógrada endoscópica após doses de 1 g por via intravenosa. No instante da colangiografia, as concentrações plasmáticas e biliares foram de $15 \mu\text{g/mL}$ em pacientes sem obstrução. Pacientes com obstrução alcançaram níveis de $20 \mu\text{g/mL}$ e $8 \mu\text{g/mL}$ no plasma e na bile, respectivamente;
2. Fluido cérebro-espinhal: A administração de 2 g por via intravenosa três vezes diariamente resulta em um pico de concentração de $16 \mu\text{g/mL}$ no fluido cérebro-espinhal. Pacientes recebendo doses de meropeném por via intravenosa de 20 mg/kg ou 40 mg/kg, as concentrações cérebro-espinhal variaram de 0,2 a 2,8 mg/L e 0,9 a 6,5 mg/L respectivamente.

Metabolismo e excreção:

O meropeném é estável à DHP-I (diidropetidase I), dispensando a co-administração de inibidores desta enzima, consequentemente tornando-se desnecessário associá-lo a cilastatina.

In vitro, a reação do meropeném com a DHP-I produz um composto com um anel betalactâmico aberto, resultante de uma mistura dos isômeros 1-pirrolina e 2-pirrolina. O mesmo metabólito é produzido por hidrólise química sob condições ácidas ($\text{pH} < 2$) e

alcalinas (pH>13).

A excreção do meropeném é predominantemente renal, através de uma combinação de filtração glomerular com secreção tubular ativa, variando de 60-70% da dose administrada. Devido à alta eliminação por excreção renal, o ajuste das doses de meropeném deve ser realizado em pacientes com disfunção renal.

Pacientes com doença renal em estágio avançado que sofreram nefrectomia apresentaram metabólitos do meropeném em seu plasma. Uma vez que estes tipos de pacientes não apresentam “virtualmente” *clearance* renal, foi concluído que o meropeném sofre metabolismo ou degradação extra-renal (este fármaco também sofre metabolismo renal).

Quando múltiplas doses são administradas a indivíduos com a função renal normal, em intervalos de 8 horas, não há ocorrência de acúmulo de meropeném. A meia-vida de eliminação para estes indivíduos é de aproximadamente 1 hora.

Um estudo farmacocinético do meropeném em pacientes com fibrose cística mostrou alteração bem consistente com mudanças associadas ao uso de outros agentes antimicrobianos no grupo de pacientes. O tempo de meia-vida de eliminação estava diminuído em 8 pacientes com fibrose cística quando comparada com 8 voluntários saudáveis quando recebendo 15 mg/kg por 30 minutos. Semelhantemente, o *clearance* renal e total tenderam a ser maior e o volume de distribuição tendeu a ser menor nesta classe de pacientes.

Estudos farmacocinéticos em idosos demonstraram uma redução na depuração plasmática de meropeném, que se correlacionou com a redução na depuração da creatinina associada à idade. Estudos farmacocinéticos em pacientes com doença hepática não demonstraram efeitos desta doença sobre a farmacocinética do meropeném. Neste mesmo grupo de pacientes foi observado que o *clearance* total e o *clearance* renal foram diminuídos com a idade, enquanto que ASC e o tempo de meia-vida tiveram um aumento significativo.

O *clearance* renal (média de 8,2 à 13,1 L/h) ocorre principalmente via filtração glomerular mas a secreção tubular também tem uma participação de 54 à 79% da dose original de meropeném que é recuperada na forma inalterada na urina, indicando estabilidade da molécula DHP-I; aproximadamente 2% é recuperado nas fezes e a quantidade remanescente é excretada na urina como metabólito inativo.

Um estudo realizado em voluntários idosos saudáveis mostrou que o *clearance* total e o *clearance* renal foram diminuídos com a idade, enquanto que ASC e o tempo de meia-vida tiveram um aumento significativo.

Problemas renais: O déficit da função renal bem como do *clearance* total resultam no aumento da quantidade do fármaco inalterado e do aumento do tempo de meia-vida plasmática e da diminuição do seu metabólito excretado na urina. O tempo de meia-vida de eliminação aumenta com aumento do dano renal (taxas de *clearance* de creatinina <0,3 L/h). A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 2%.

O meropeném tem boa penetração na maioria dos tecidos e fluídos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano de pacientes com meningite bacteriana, alcançando concentrações acima das requeridas para inibir o crescimento de microrganismos.

Em indivíduos com alteração renal são necessários ajustes de dose.

Eliminação extracorpórea: O meropeném pode ser removido através de diálise; seu *clearance* e de seu metabólito ICI 213689 é de 79 e 81 mL/min, respectivamente. Pode também ser eliminado através da hemofiltração. Em 9 pacientes anúricos, 47% da dose de meropeném foi removida através da hemofiltração venosa contínua.

Dados de segurança pré-clínica: Estudos em animais indicam que meropeném é bem tolerado pelos rins. Evidência histológica de dano tubular renal foi observada 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. Foram observados efeitos apenas com doses muito altas, de 2000 mg/kg ou mais. A DL50 intravenosa 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). Houve um aumento na incidência de abortos com 500 mg/kg em um estudo preliminar em macacos. Não houve evidência de sensibilidade 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 com animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento está contraindicado a pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida ao meropeném e/ou qualquer componente da formulação (alergia sem outra especificação). Pacientes com história de hipersensibilidade a antibióticos carbapenêmicos, penicilinas ou outros antibióticos betalactâmicos também podem ser hipersensíveis ao meropeném. Como ocorre com todos os antibióticos betalactâmicos, raras reações de hipersensibilidade foram relatadas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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, 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.

Uso durante a gravidez e lactação

Este medicamento é classificado na categoria B de risco na gravidez: A segurança de meropeném na gravidez humana não foi estabelecida, apesar de os estudos em animais não terem demonstrado efeitos adversos no feto em desenvolvimento. Meropeném não deve ser administrado durante a gravidez sem orientação médica, a menos que os benefícios potenciais para a mãe justifiquem os riscos potenciais para o feto. O meropeném é detectável em concentrações muito baixas no leite de animais. No entanto, não deve ser administrado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Este medicamento não deve ser usado em indivíduos com peso inferior a 50 kg.

Meropeném tri-hidratado é exclusivamente de uso intravenoso.

- Uso em portadores de insuficiência hepática e/ou renal: pacientes com disfunção hepática: pacientes portadores de doença hepática preexistente devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com meropeném. Pacientes com insuficiência renal: vide item “posologia”.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: não há evidências de que meropeném diminua a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Este medicamento contém 223 mg de sódio/frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida compete com o meropeném pela secreção tubular ativa e por isso inibe a sua excreção renal, provocando aumento da meia-vida de eliminação e da sua concentração plasmática. Uma vez que a potência e a duração da ação de meropeném administrado sem a probenecida são adequadas, não se recomenda a co-administração de meropeném com esta substância. O efeito potencial de meropeném sobre a ligação de outros fármacos às proteínas plasmáticas ou sobre o metabolismo não foi estudado.

O meropeném foi administrado concomitantemente com muitos outros medicamentos sem interações adversas aparentes. O meropeném pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Podem-se atingir níveis subterapêuticos em alguns pacientes. Entretanto, não foram conduzidos estudos de interação com fármacos específicos, além do estudo com a probenecida.

Antibióticos que possuem atividade bacteriana contra *Salmonella typhi* podem interferir com a resposta imunológica à vacina contra a febre tifóide. Conceda um período de 24 horas ou mais de intervalo entre a administração da última dose de meropeném e a dose de vacina contra a febre tifóide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

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.

Antes da reconstituição o produto apresenta-se como pó cristalino branco a ligeiramente amarelado.

A solução reconstituída é límpida, de incolor a levemente amarelada, sem partículas em suspensão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

Armazenamento após a reconstituição

A solução reconstituída deve ser preparada dissolvendo o produto meropeném em água para injeção, com concentração final de 50 mg/mL. A solução preparada reconstituída demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou 16 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 2 g. A infusão prolongada por via intravenosa é recomendada.

Armazenamento após diluição

A solução para infusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o meropeném reconstituído em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução para infusão de glicose 5% (dextrose), com concentração final de 1 a 20 mg/mL. A solução preparada para infusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9% demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou 15 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C). Soluções de meropeném preparadas com solução de glicose 5% (dextrose) devem ser utilizadas imediatamente.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cuidados de administração

A solução reconstituída deve ser preparada dissolvendo o produto meropeném em água para injeção, com concentração final de 50 mg/mL. A solução preparada reconstituída demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou 16 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C). Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração de bolus de 2 g. A infusão prolongada por via intravenosa é recomendada.

A solução para infusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o meropeném reconstituído em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução para infusão de glicose 5% (dextrose), com concentração final de 1 a 20 mg/mL. A solução preparada para infusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9% demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou 15 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C). Soluções de meropeném preparadas com solução de glicose 5% (dextrose) devem ser utilizadas imediatamente.

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

Atenção: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40 x 1,2 mm. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30 x 0,8 mm ou 25 x 0,8 mm embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolha para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

- Após reconstituição:

Diluyente	Concentração	Condição
Água para injetáveis	50 mg/mL	3 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C)
		16 horas sob refrigeração (de 2°C a 8°C)

- Após diluição:

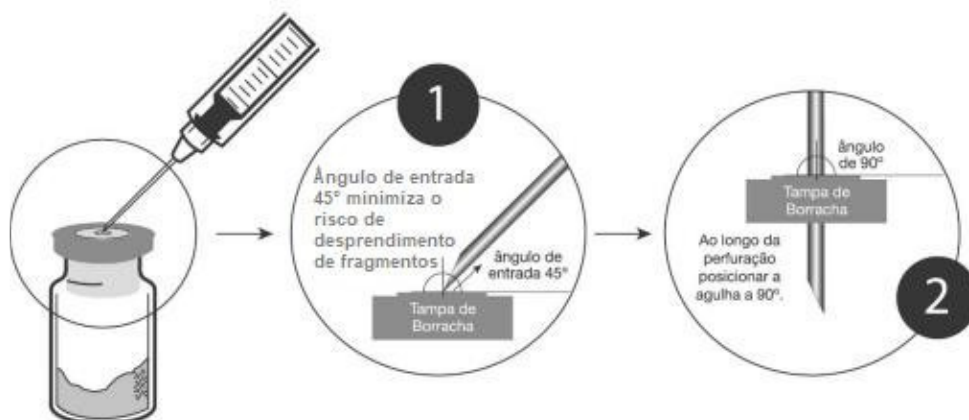
Diluyente	Concentração	Condição
Cloreto de sódio 0,9%	1 a 20 mg/mL	3 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C)
		15 horas sob refrigeração (de 2°C a 8°C)
Solução de glicose 5%	1 a 20 mg/mL	Uso imediato

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição. Orientações quanto à perfuração da tampa butílica

- A tampa butílica deve ser perfurada dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-lo a 90°, conforme figura abaixo;



- Se houver necessidade de mais perfurações, estas também devem ocorrer no círculo central, mas não no mesmo local perfurado anteriormente;
- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (círculo central).

De acordo com a Farmacopeia USP, é recomendada a utilização de agulha com calibre de 0,8mm para perfuração da tampa.

Referências bibliográficas: Farmacopéia USP (United States Pharmacopeia) do capítulo NF 381 e Roth, Jonathan V. MD, PhD. How to Enter a Medication Vial Without Coring. Anesthesia & Analgesia 104. 6 (2007). P. 1615.

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

Meropeném não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos. As soluções de meropeném não devem ser congeladas.

Posologia

Meropeném deve ser administrado de 8 em 8 horas em infusão prolongada por via intravenosa (IV) para o tratamento de patologias graves contra bactérias multirresistentes *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, e/ou patógenos com CIM elevadas.

Observações:

1. O prolongamento da meia-vida de eliminação do meropeném e do metabólito de anel aberto e um aumento no seu *clearance* renal são observados em pacientes com insuficiência renal sendo necessário o ajuste de dose nestes pacientes. Para tal, em pacientes com o *clearance* de creatinina menor que 51 mL/min, a dose de meropeném deve ser reduzida. Em pacientes com *clearance* de creatinina na faixa de 26-50 mL/min, as doses de 2 g devem ser administradas a cada 12 horas. Não se deve administrar meropeném em pacientes com *clearance* de creatinina entre 10-25 mL/min e menor que 10mL/min.

2. Dose em pacientes geriátricos: Um prolongamento da meia-vida de eliminação foi relatado em pacientes idosos (1,3 h *versus* 0,8

horas em indivíduos jovens), o qual está relacionado à diminuição da função renal. A redução no *clearance* não renal também pode ocorrer nos idosos devido ao baixo metabolismo. Estes dados sugerem a necessidade da redução de dose em pacientes idosos. Entretanto, os ajustes de dose não são necessários em pacientes idosos com *clearance* de creatinina maiores que 50 mL/min.

O meropeném é eliminado da circulação por hemodiálise. Caso seja necessária a continuidade do tratamento com meropeném, a unidade de dose, baseada no tipo e na gravidade da infecção, é recomendada no final do procedimento de hemodiálise, para reinstituir tratamento efetivo. Não existe experiência com diálise peritoneal.

Meropeném deve ser administrado por infusão contínua por via intravenosa por um período de três horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O meropeném é geralmente bem tolerado. Os eventos adversos graves são raros e dificilmente requerem interrupção da terapia. As reações adversas de meropeném agrupadas de acordo com a sua incidência são:

Reações comuns (1-10%)

Reações locais após injeção intravenosa: inflamação local.
 Pele: Exantema, “rash” cutâneo.
 Trato gastrointestinal: diarreia; náusea/vômito; obstipação intestinal.

Reações incomuns (0,1-1%)

- Reações locais após injeção intravenosa: flebite/tromboflebite; reação no sítio de injeção; dor no local de injeção; edema no local de injeção.
- Sintomas gerais: febre.
- Pele: prurido; urticária.
- Sistema nervoso central: cefaleia.
- Trato ginecológico: vaginite; candidíase vaginal.
- Trato gastrointestinal: monilíase oral; elevação de transaminases (ALT e AST), fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e bilirrubinas.
- Trato urinário: elevação da creatinina e ureia
- Sangue: trombocitose; eosinofilia; leucopenia; neutropenia; alteração do tempo de protrombina; alteração do tempo de tromboplastina parcial ativada; anemia.

Reações raras (0,01-0,1%)

- Sintomas gerais: calafrios.
- Pele: urticária; hiperidrose; eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson; necrólise epidêmica tóxica (NET).
- Imunológico: anafilaxia; hipersensibilidade; angioedema; seps.
- Respiratório: hipóxia; derrame pleural; edema pulmonar; embolia pulmonar.
- Sistema nervoso central: agitação; convulsões; tontura; desmaio; alucinações; parestesias; neuropatia.
- Trato gastrointestinal: dor abdominal; alteração do paladar; obstrução intestinal; diarreia por *Clostridium difficile*; hemorragia gastrointestinal; hemoperitônio não-traumático
- Trato urinário: disfunção renal; edema periférico.
- Cardiovascular: parada cardíaca; infarto do miocárdio.
- Hepático: icterícia; colestase; insuficiência hepática.
- Sangue: trombocitopenia; alterações nos testes de Coombs direto e indireto; sangramento.

Reações muito raras (<0,01%)

- Sangue: agranulocitose.

Frequência desconhecida (As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização através de relatos de casos espontâneos e casos publicados na literatura. Uma vez que estas reações são voluntariamente relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de uma forma confiável a sua frequência, que é, portanto, classificada como desconhecida.)

- Pustulose exantemática generalizada aguda

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

10. SUPERDOSE

As propriedades farmacológicas e o modo de usar tornam improvável que a superdose intencional ocorra.

A superdose acidental pode ocorrer durante o tratamento, principalmente em pacientes com função renal alterada. O tratamento deve ser sintomático. Em indivíduos normais, ocorrerá rápida eliminação renal. Em pacientes com função renal alterada, a hemodiálise removerá o meropeném e seu metabólito.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro 1.0063.0229

Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval

CRF-RJ nº 17295

Registrado e produzido por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA**

Rua Antônio João nº 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.258.401/0001-03

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



4401050-6

www.biochimico.ind.br



Anexo B
Histórico de alteração da
bula Meropeném 2 g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
22/04/2021	1553603/21-3	10459– GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula – Adequação RDC nº 406/2020	VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
22/10/2021	4175655/21-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III- Dizeres Legais	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
25/02/2022	0721519/22-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Profissional de Saúde</u> 2. Resultado de eficácia 3. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar da bula profissional de saúde e os <u>Paciente</u> 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola

12/08/2022	4546781/22-9	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>NA</u>	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
03/01/2024	0007171/24-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>NA</u>	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
28/03/2024	0392406/24-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>NA</u>	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
09/09/2024	1237304/24-5	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>NA</u>	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola

17/12/2024	1722363/24-0	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Profissional de Saúde:</u> <u>I – Identificação do medicamento:</u> 1. <u>Indicações:</u> 3. Características farmacológicas; 5. Advertências e precauções; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar. Paciente: I – Identificação do medicamento; 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
10/03/2025	0322265/25-8	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	Embalagens com 5 e 10 frascos-ampola

12/06/2026	0578149/26-5	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	Embalagens com 5 e 10 frascos-ampola
26/06/2026	0631243/26-7	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Profissional de Saúde:</u> 5. Advertências e precauções; 8. Posologia e modo de usar. <u>Paciente:</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
02/07/2026	0652761/26-7	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Profissional de Saúde:</u> 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. 8. Posologia e modo de usar. <u>Paciente:</u> 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola

21/07/2026	NA	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Profissional de Saúde:</u> 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. 8. Posologia e modo de usar. Paciente: 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	Embalagens com 1, 5 e 10 frascos-ampola
------------	----	---	----	----	----	----	--	--------	--