meropeném
“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

Antibióticos do Brasil

Pó para solução para infusão
500 mg e 1 g

(Bolsas bicompartimentadas)

meropeném + cloreto de sódio 0,9%
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: meropeném tri-hidratado e cloreto de sódio 0,9%

APRESENTAÇÕES

meropeném 500 mg e cloreto de sódio 0,9%: pó para solução para infusão e 50 mL do diluente cloreto de sódio 0,9%.
Embalagem com 10 bolsas bicompartimentadas.
meropeném 1 g e cloreto de sódio 0,9%: pó para solução para infusão e 50 mL do diluente cloreto de sódio 0,9%.
Embalagem com 10 bolsas bicompartimentadas.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

meropeném 500 mg e cloreto de sódio 0,9%: cada bolsa bicompartimentada contém 570 mg de meropeném tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropeném e 50 mL do diluente cloreto de sódio 0,9%.
meropeném 1 g e cloreto de sódio 0,9%: cada bolsa bicompartimentada contém 1,14 g de meropeném tri-hidratado equivalente a 1 g de meropeném e 50 mL do diluente cloreto de sódio 0,9%.
Excipiente do pó para solução para infusão: carbonato de sódio.

A bolsa é um recipiente flexível de compartimento duplo. A camada de contato com o produto (diluente e medicamento) é uma mistura de borracha termoplástica e um copolímero de etileno-polipropileno que não contém plastificantes. A bolsa é isenta de látex de borracha natural, PVC e Di(2-etilhexil) ftalato (DEHP).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos e crianças
O 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 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 betalactamases. A atividade *in vitro* contra cepas resistentes às classes de antibióticos não relacionadas, como aminoglicosídeos ou quinolonas, é normal.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O meropeném é um antibiótico carbapenêmico para uso parenteral, que é estável à deidropeptidase-I humana (DHP-I). O meropeném é estruturalmente similar ao imipeném.

O meropeném exerce sua ação bactericida através da interferência com a síntese da parede celular bacteriana. A facilidade com que penetra nas células bacterianas, seu alto nível de estabilidade à maioria das serinas beta-lactamases, 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 à resistência bacteriana à 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 e 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, 1000 e 2000 mg de meropeném em uma infusão de 30 minutos resulta em valores médios de $C_{máx}$ de aproximadamente 23, 49 e 115 mcg/mL respectivamente, os valores correspondentes da AUC foram de 39,3, 62,3 e 153 mcg.h/mL. Após infusão por 5 minutos os valores de $C_{máx}$ são 52 e 112 mcg/mL após doses de 500 e 1000 mg, respectivamente. Quando doses múltiplas são administradas a indivíduos com função renal normal, em intervalos de 8 horas, não há ocorrência de acúmulo de meropeném.

Um estudo com 12 pacientes com meropeném 1000 mg, administrado a cada 8 horas para infecções intra-abdominais pós-cirurgia, demonstrou uma $C_{máx}$ 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, líquor, tecidos ginecológicos, pele, fáscia, músculo e exsudato 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 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 o 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**).
O 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 $C_{máx}$ 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 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 significante.
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 2000 mg/kg ou mais.

O meropeném é geralmente bem tolerado pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Foram observados efeitos apenas com doses muito altas, de 2000 mg/kg ou mais.

A DL_{50} I.V. de meropeném em roedores é superior a 2000 mg/kg. Em estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração foram observados apenas efeitos 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
O 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 LHIM 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.
O meropeném pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (ver 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 pré-existentes 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

Uso na gravidez: categoria de risco B
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. O 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. O meropeném não deve ser usado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial para o bebê.

Conteúdo de sódio
Soluções contendo íons de sódio devem ser usadas com cuidado em pacientes onde a administração de sódio pode ser prejudicial.
O meropeném 500 mg em 50 mL de cloreto de sódio contém 245,1 mg (10,7 mEq) de sódio por bolsa bicompartimentada e o meropeném 1 g em 50 mL de cloreto de sódio contém 290,2 mg (12,6 mEq) de sódio por bolsa bicompartimentada, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.
Evitar o uso de meropeném e cloreto de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, pacientes idosos e pacientes com ingestão restrita de sódio. Nas doses usuais recomendadas de 500 mg ou 1000 mg a cada 8 horas, os pacientes recebem entre 735 mg/dia e 870 mg/dia (32 mEq e 38 mEq) de sódio, respectivamente. Devido à alta carga de sódio, os pacientes devem ser instruídos a informar ou relatar sintomas de dificuldade para respirar, inchaço ou aumento de peso.
A osmolalidade da solução reconstituída de meropeném e cloreto de sódio é de aproximadamente 356 mOsmol/kg para a dose de 500 mg e aproximadamente 417 mOsmol/kg para a dose de 1 grama.

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**).

O 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
O meropeném deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da reconstituição. Proteger da luz e umidade. Não congelar.
O meropeném tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:
Aspecto: bolsa plástica bicompartimentada, contendo uma solução límpida e incolor em um compartimento, e um pó branco a amarelo claro no outro compartimento.
Características da solução após reconstituição: solução incolor a amarelo claro.
Estabilidade: após reconstituição com cloreto de sódio 0,9%, armazenar em temperatura até 25°C por até 3 horas ou em geladeira (de 2°C a 8°C) por até 15 horas.
O produto não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos. Soluções de meropeném não devem ser congeladas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ATENÇÃO: meropeném em bolsa bicompartimentada é desenhado para disponibilizar uma dose de 500 mg ou 1 g de meropeném e só deve ser utilizado para pacientes que necessitam de uma dose completa de 500 mg ou 1 g e não frações da dose.

Adultos
A faixa de dosagem é de 1,5 g a 6 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*.

O meropeném em bolsa bicompartimentada deve ser administrado por infusão intravenosa por aproximadamente 15 a 30 minutos.

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 g a cada 8 horas, veja acima)**	**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

Se a dose para paciente com função renal alterada for menor que a dose completa de uma bolsa (500 mg ou 1 g) deve-se utilizar outra apresentação de meropeném, para evitar o risco de superdose.

O meropeném é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração. Caso seja necessária a continuidade do tratamento com meropeném, recomenda-se que no final do procedimento de hemodiálise o tratamento efetivo seja reinstituído na dosagem adequada baseada no tipo e gravidade da infecção.
Não existe experiência com diálise peritoneal.

Uso em adultos com insuficiência hepática
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção 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 evitar superdose acidental, o meropeném em bolsa bicompartimentada não deve ser usado em pacientes pediátricos que necessitam de doses menores do que o conteúdo de uma bolsa.

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 em bolsa bicompartimentada deve ser administrado por infusão intravenosa por aproximadamente 15 a 30 minutos.

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.

Modo de Usar

Instruções importantes de administração

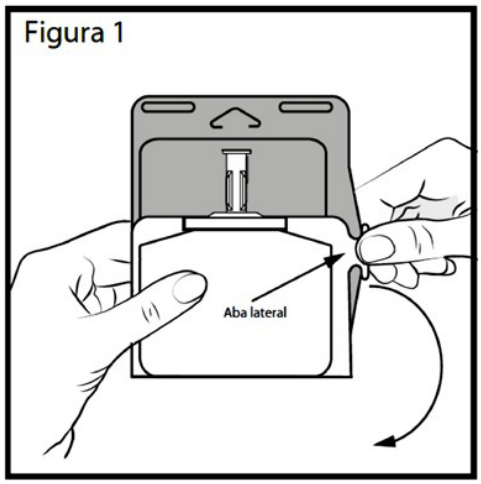
- Não utilizar o produto em conexões em série. Tal uso pode resultar em embolia gasosa devido ao ar residual aspirado do recipiente primário antes da administração da solução do recipiente secundário estar completa. Se a administração for controlada por um dispositivo de bombeamento, deve ser tomado cuidado para interromper o bombeamento antes que o conteúdo da bolsa finalize ou pode ocorrer embolia gasosa.
- Não introduzir aditivos na bolsa.

A solução reconstituída é apenas para uso intravenoso.

Deve-se sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. Somente utilizar se a solução estiver límpida e a bolsa intacta.

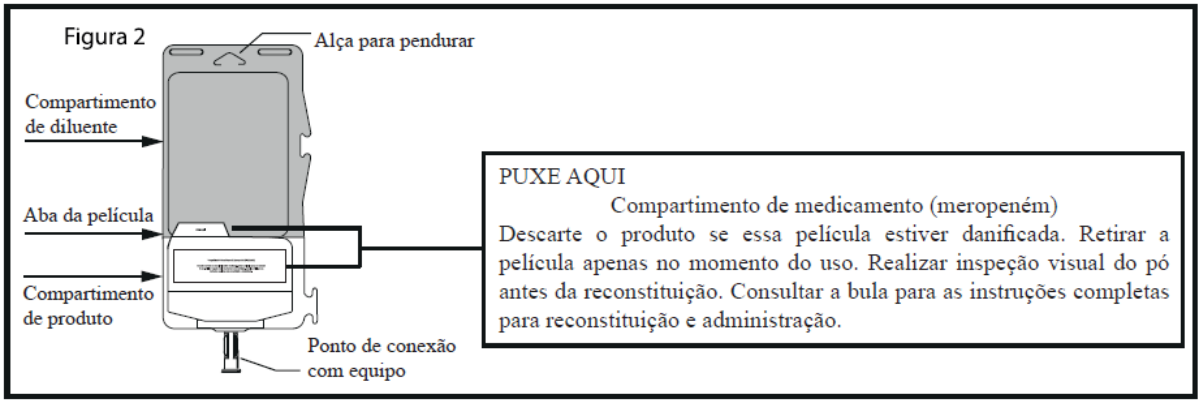
Bolsa bicompartimentada

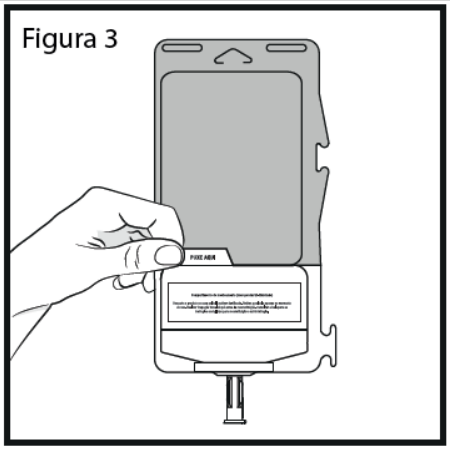
- Para evitar o rompimento acidental da vedação entre o diluente e o pó, manter a bolsa bicompartimentada na posição dobrada até que a reconstituição seja necessária.
- Se for necessário etiquetar a bolsa (ex.: etiqueta com identificação do paciente), aplicar a etiqueta sobre a face de alumínio. Não colar etiquetas na película aluminizada que está sobre o compartimento que contém o pó do produto. Manipule a bolsa com cuidado para evitar o rompimento acidental da vedação entre o diluente e o pó.

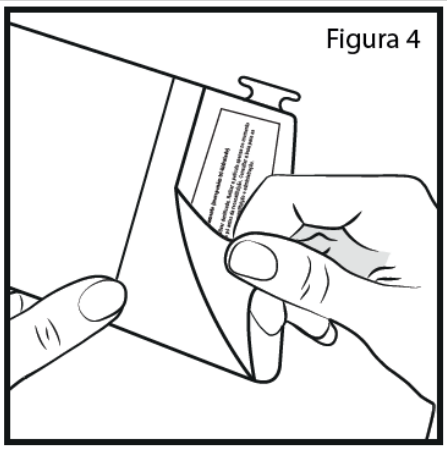


- Destacar a aba lateral e desdobrar a bolsa bicompartimentada.
- Inspecionar visualmente o compartimento do diluente para a presença de partículas.

- Retirar a película aluminizada que cobre o compartimento que contém o pó do produto, puxando a aba da película conforme ilustrações abaixo:





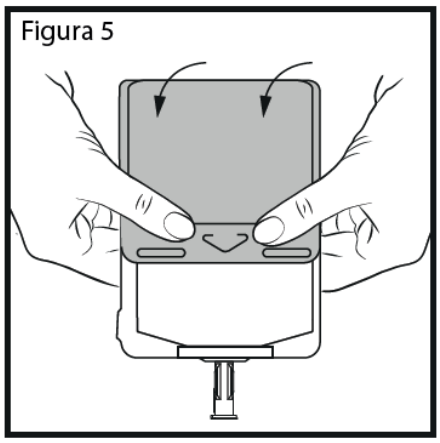


E seguir as seguintes recomendações:

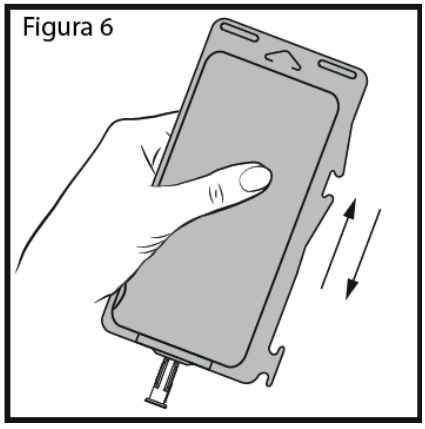
- Descarte o produto se essa película aluminizada estiver danificada. Retirar a película apenas no momento do uso. Realizar inspeção visual do pó antes da reconstituição.
- Proteger da luz após a remoção da película aluminizada.

<u>Nota</u>: Se a película for removida, a bolsa deve ser dobrada novamente e a aba lateral presa até o momento do uso. Neste caso, o produto deve ser utilizado dentro de 7 dias se armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), mas não além do prazo de validade indicado na embalagem.

Reconstituição (ativação)



- Desdobrar a bolsa mantendo o ponto de conexão com o equipo apontado para baixo.
- Começando na extremidade superior da bolsa, onde se localiza a alça para pendurar, dobre a bolsa logo abaixo do menisco do diluente, retendo todo o ar acima da dobra. Aperte o compartimento do diluente dobrado até que a vedação entre o diluente e o pó se rompa, liberando o diluente para o compartimento do pó do medicamento.

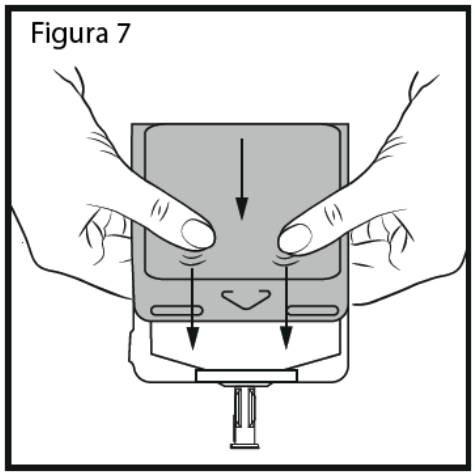


- Agitar a mistura até que o pó esteja completamente dissolvido.

Após reconstituição, o produto deve ser utilizado dentro de 3 horas se armazenado em temperatura até 25°C ou por até 15 horas se armazenado em geladeira (de 2°C a 8°C).

Não utilizar imediatamente após armazenamento em geladeira, permitir que o produto atinja a temperatura ambiente antes do uso pelo paciente.

Administração



- Inspecionar visualmente a solução reconstituída para a presença de material particulado.
- Manter o ponto de conexão com o equipo apontado para baixo.
- Começando na extremidade superior da bolsa, onde se localiza a alça para pendurar, dobre a bolsa logo abaixo do menisco da solução, retendo todo o ar acima da dobra. Aperte a bolsa dobrada até que a vedação entre a solução e o ponto de conexão com o equipo se rompa, liberando a solução para o ponto de conexão com o equipo.



- Antes de conectar o equipo de infusão, verificar se há vazamento apertando a bolsa firmemente. Se houver vazamento, descartar a bolsa e a solução, uma vez que a esterilidade pode estar comprometida.
- Utilizando técnica asséptica, retire o lacre do ponto de conexão com o equipo e conecte equipo de infusão estéril.
- Administrar por infusão intravenosa por aproximadamente 15 a 30 minutos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O 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, 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			Hipocalemia*			
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 da aspartato-aminotransferase, Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, Aumento da desidrogenase láctica sanguínea	Lesão hepática induzida por medicamentos*, Aumento da bilirrubina sanguínea, Aumento da gama-glutamiltransferase			
Distúrbios da pele e tecidos 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 musculoesqueléticos 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: 1.5562.0019

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

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

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/11/2025.

IB281125





Anexo B
Histórico de alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VPS	Pó para solução para infusão 500 mg e 1 g + 50 mL solução diluente
11/07/2025	0911155/25-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	Pó para solução para infusão 500 mg e 1 g + 50 mL solução diluente
07/08/2024	1079789/24-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e precauções	VPS	Pó para solução para infusão 500 mg e 1 g + 50 mL solução diluente
22/03/2024	0361269/24-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	Pó para solução para infusão 500 mg e 1 g + 50 mL solução diluente
21/11/2023	1291446/23-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. Reações adversas	VPS	Pó para solução para infusão 500 mg e 1 g + 50 mL solução diluente
14/09/2023	0976957/23-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/05/2021	1740336/21-7 1740934/21-9 1740979/21-9	11061 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de novo tipo de embalagem primária do medicamento	20/03/2023	Submissão inicial.	VPS	Pó para solução para infusão 500 mg e 1 g + 50 mL solução diluente

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
					11040 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril 11085 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Mudança relacionada ao diluente				