meropeném
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

Antibióticos do Brasil

Pó para solução injetável
500 mg e 1 g

(Frascos-ampola)

meropeném
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: meropeném tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

meropeném 500 mg: pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola (sem diluente).
meropeném 1 g: pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola (sem diluente).
meropeném 500 mg (Sistema Fechado de Infusão): pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola acompanhados de 10 bolsas de diluente contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%.
meropeném 1 g (Sistema Fechado de Infusão): pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola acompanhados de 10 bolsas de diluente contendo 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

meropeném 500 mg: cada frasco-ampola contém 570 mg de meropeném tri-hidratado equivalente a 500 mg de meropeném.
meropeném 1 g: cada frasco-ampola contém 1,14 g de meropeném tri-hidratado equivalente a 1 g de meropeném.
Excipiente: carbonato de sódio.

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 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 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, Neisseria meningitidis, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, 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 (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 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.

O meropeném 500 mg contém 45,12 mg de sódio por frasco-ampola e meropeném 1 g contém 90,23 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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 físico do pó: pó branco a quase branco.
Características da solução após reconstituição/diluição: solução incolor a amarelo claro.

Estabilidade: após reconstituição com água para injetáveis, armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por até 2 horas ou em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por até 12 horas.
Após diluição com cloreto de sódio 0,9%, armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por até 4 horas ou em geladeira (de 2°C a 8°C) por até 24 horas.
Soluções diluídas com glicose 5% devem ser utilizadas imediatamente (vide item **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
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
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 deve ser administrado como injeção intravenosa direta por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa por aproximadamente 15 a 30 minutos. Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração intravenosa direta de 2 g.

Posologia para adultos com função renal alterada
A dose deve ser reduzida em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 51 mL/min, como esquematizado abaixo:

***CLEARANCE* DE CREATININA (mL/min)**	**DOSE (baseada na faixa de unidade de dose de 500 mg a 2 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

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 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 deve ser administrado como injeção intravenosa direta por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa por aproximadamente 15 a 30 minutos. Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar a administração intravenosa direta 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.

Modo de Usar

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.
O tamanho da agulha para administração do medicamento deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.
Devem ser observados os cuidados e instruções específicas indicadas pelo fabricante do diluente durante o acoplamento da bolsa para infusão intravenosa realizado com diluente que não acompanha o produto.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) validado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

MEROPENÉM 500 mg – VIA INTRAVENOSA DIRETA
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.
Agitar bem o frasco para a completa dissolução do produto. A concentração da solução final é de aproximadamente 50 mg/mL.
Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 2 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 12 horas

Tempo de administração: aproximadamente 5 minutos.

MEROPENÉM 500 mg – INFUSÃO INTRAVENOSA
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 10 mL.
Agitar bem o frasco para completa dissolução do produto.
Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 2 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 12 horas

Diluição
Diluentes: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 100 mL.
Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após diluição com cloreto de sódio 0,9%:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 4 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 24 horas
Estabilidade após diluição com glicose 5%: uso imediato.

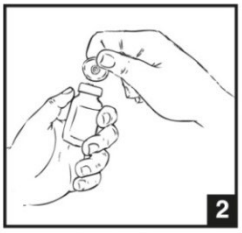
Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

MEROPENÉM 500 mg – INFUSÃO INTRAVENOSA (Sistema Fechado)
O frasco de **meropeném 500 mg** deve ser acoplado ao sistema fechado de infusão conforme ilustrações abaixo.
Obs.: devem ser observados cuidados usuais para evitar contaminação na montagem do sistema fechado ilustrado a seguir.

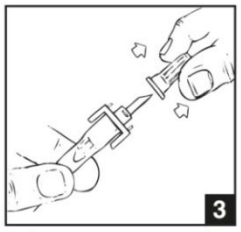
REV001



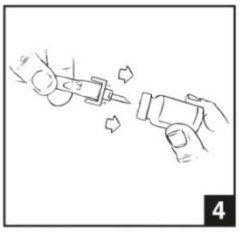
Abra o invólucro que recobre a bolsa estéril, rasgando no picote existente. Antes de utilizá-la aperte para verificar se há vazamento. Se houver, a bolsa deve ser descartada.



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



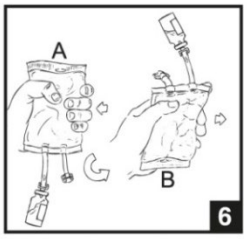
Retire a tampa, rompendo o lacre para liberar o perfurador plástico da bolsa.



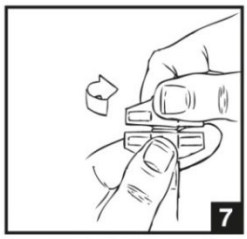
Pressione o perfurador da bolsa no frasco.



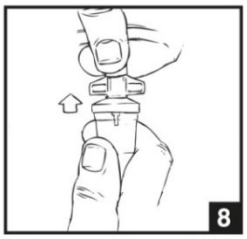
Rompa o cone do perfurador plástico para permitir a passagem do diluente para o frasco do produto.



Faça movimento de pressão com a bolsa nas posições A e B até que todo o produto se dissolva e retorne à bolsa de diluente.



Rompa a borboleta através de movimento giratório.



Instale o equipo para infusão intravenosa.

ATENÇÃO: o frasco deve ser mantido acoplado à bolsa. Isso garante o fechamento do circuito de infusão e o próprio frasco é o indicador do produto que está sendo administrado.

Reconstituição/diluição (realizadas simultaneamente)
Diluente: cloreto de sódio 0,9%. **Volume:** 100 mL.
Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após diluição com cloreto de sódio 0,9%:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 4 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 24 horas

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

MEROPENÉM 1 g – VIA INTRAVENOSA DIRETA
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 20 mL.
Agitar bem o frasco para a completa dissolução do produto. A concentração da solução final é de aproximadamente 50 mg/mL.
Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 2 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 12 horas

Tempo de administração: aproximadamente 5 minutos.

MEROPENÉM 1 g – INFUSÃO INTRAVENOSA
Reconstituição
Diluente: água para injetáveis. **Volume:** 20 mL.
Agitar bem o frasco para a completa dissolução do produto.
Aparência da solução reconstituída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após reconstituição:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 2 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 12 horas

Diluição
Diluentes: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 100 mL.
Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após diluição com cloreto de sódio 0,9%:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 4 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 24 horas
Estabilidade após diluição com glicose 5%: uso imediato.

Tempo de Infusão: aproximadamente 15 a 30 minutos.

MEROPENÉM 1 g – INFUSÃO INTRAVENOSA (Sistema Fechado)
O frasco de **meropeném 1 g** deve ser acoplado ao sistema fechado de infusão conforme ilustrações acima.

Reconstituição/diluição (realizadas simultaneamente)
Diluente: cloreto de sódio 0,9%. **Volume:** 100 mL.
Aparência da solução diluída: incolor a amarelo claro.
Estabilidade após diluição com cloreto de sódio 0,9%:
Temperatura ambiente (de 15°C a 30°C): por até 4 horas
Em geladeira (de 2°C a 8°C): por até 24 horas

Tempo de Infusão: 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

PRESERVE A NATUREZA • PAPEL RECICLÁVEL •
SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.COM.BR

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 8. Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
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 injetável 500 mg e 1 g
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 injetável 500 mg e 1 g
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 injetável 500 mg e 1 g
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 injetável 500 mg e 1 g
23/04/2021	1558946/21-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	9. Reações Adversas	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
04/09/2020	3000119/20-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	3. Características Farmacológicas; 8. Posologia e modo de usar; Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
07/10/2019	2365156/19-3	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 injetável 500 mg e 1 g
23/07/2019	0666165/19-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2019	0666165/19-3	Não Aplicável	Não Aplicável	7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. Posologia e modo de usar	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g

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**
01/04/2019	0292052/19-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
25/02/2019	0175890/19-0	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 injetável 500 mg e 1 g
02/04/2018	0251585/18-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/09/2017	1964989/17-4	11040 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	05/03/2018	Composição; 5. Advertências e Precauções; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações Adversas; e Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
12/05/2016	1730787/16-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	8. Posologia e modo de usar	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
10/03/2016	1347044/16-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações; Composição; 3. Características Farmacológicas; 4. Contraindicações; 8. Posologia e Modo de Usar; 9. Reações Adversas e Dizeres Legais.	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
05/08/2014	0636162/14-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Apresentações; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento.	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g
08/11/2013	0944437/13-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável 500 mg e 1 g