

Mini-Bula – meropeném

Meropeném 500 mg e 1 g. USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES – meropeném 500 mg e 1 g pó para solução injetável, frasco-ampola. INDICAÇÕES: meropeném é indicado para o tratamento das seguintes infecções, causadas por uma única ou múltiplas bactérias sensíveis e para o tratamento empírico antes da identificação do microrganismo causador: infecções do trato respiratório inferior; infecções do trato urinário, incluindo infecções complicadas; infecções intra-abdominais; infecções ginecológicas, incluindo infecções puerperais; infecções de pele e anexos; 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.

CONTRAINDICAÇÕES: Hipersensibilidade ao meropeném ou ao carbonato de sódio. É contraindicado a pacientes que demonstraram hipersensibilidade ao produto. Pacientes com história de hipersensibilidade a antibióticos carbapenêmicos, penicilinas ou outros antibióticos betas- lactâmicos também podem ser hipersensíveis ao meropeném. Como ocorre com todos os antibióticos beta-lactâmicos, raras reações de hipersensibilidade (reações graves e ocasionalmente fatais) foram relatadas (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

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. (ver 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. Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de microrganismos não-sensíveis, sendo então necessárias repetidas avaliações de cada paciente. Raramente, foi relatada a ocorrência de colite pseudomembranosa com o uso de meropeném, assim como ocorre com praticamente todos os antibióticos. Desse modo, é importante considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa em pacientes que apresentem diarreia em associação ao uso de meropeném. Não é recomendado o uso concomitante de meropeném e ácido valproico/valproato de sódio. Meropeném pode reduzir os níveis séricos de ácido valproico. Alguns pacientes podem apresentar níveis subterapêuticos (vide 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. Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade.

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

Uso em pacientes com insuficiência hepática: pacientes portadores de alterações hepáticas pré-existente devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com meropeném. Um teste de Coombs direto ou indireto poderá apresentar-se positivo.

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

Fertilidade, gravidez e lactação: a segurança de meropeném na gravidez humana não foi estabelecida, apesar dos estudos em animais não terem demonstrado efeitos adversos no feto em desenvolvimento. Meropeném não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais para a mãe justifiquem os riscos potenciais para o feto, a critério médico. 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.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. 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. Uma vez que a potência e a duração da ação de meropeném dosado sem a probenecida são adequadas, não se recomenda a coadministração de meropeném e probenecida. O efeito

potencial de meropeném sobre a ligação de outros fármacos às proteínas plasmáticas ou sobre o metabolismo não foi estudado. No entanto, a ligação às proteínas é tão baixa que não se espera que haja interação com outros fármacos, considerando-se este mecanismo. Foram relatadas reduções nas concentrações plasmáticas de ácido valpróico quando coadministrado com agentes carbapenêmicos resultando na diminuição de 60 – 100% dos níveis de ácido valpróico em aproximadamente dois dias. Devido ao rápido início e ao prolongamento da redução da concentração a coadministração de meropeném em pacientes estabilizados com ácido valpróico não é considerada gerenciável e deve ser evitada (ver 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. **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 identificadas pós-comercialização). **Infecções e infestações: Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Candidíase oral e Candidíase vaginal. **Distúrbios do Sistema sanguíneo e linfático: Comum \geq 1/100 a $<$ 1/10** – Trombocitemia; **Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenia, Eosinofilia e **Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):** Agranulocitose* e Anemia hemolítica*. **Distúrbios do sistema imune: Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)** - Manifestações de anafilaxia* e angioedema*. **Distúrbios do metabolismo e nutrição: Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** – Hipocalcemia. **Distúrbios psiquiátricos: Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** Alucinação, Depressão; **Rara \geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000:** Delirium*. **Distúrbios de sistema nervoso: Comum \geq 1/100 a $<$ 1/10** – Cefaleia; **Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Convulsões, Parestesia, Insônia, Agitação, Confusão, Nervosismo, Ansiedade. **Distúrbios cardiovasculares: Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Insuficiência Cardíaca, Parada Cardíaca, Taquicardia, Hipertensão, Infarto do Miocárdio, Bradicardia, Hipotensão, Síncope. **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Dispneia, Asma, Tosse, Edema Pulmonar, Embolia Pulmonar. **Distúrbios gastrointestinais: Comum \geq 1/100 a $<$ 1/10** - Dor Abdominal, Diarreia, Vômito, Náusea; **Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Anorexia, Flatulência, Dispepsia Obstrução Intestinal; **Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)** - Colite pseudomembranosa*. **Distúrbios hepatobiliares: Comum \geq 1/100 a $<$ 1/10** - Aumento da Alaninaaminotransamina-se, Aumento da aspartatoaminotransferase, Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, Aumento da desidrogenase láctica sanguínea; **Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** – Lesão hepática induzida por medicamentos*, Aumento da bilirrubina sanguínea, Aumento da gamaglutamiltransferase. **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: Comum \geq 1/100 a $<$ 1/10:** Rash; **Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Prurido, Urticária; **Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)** - 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: Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)** - Rabdomiólise*. **Distúrbios renais e urinários: Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Disúria, Disfunção Renal, Incontinência Urinária. **Distúrbios gerais e do local de aplicação: Comum \geq 1/100 a $<$ 1/10** - Inflamação; **Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100:** Tromboflebitis, Dor. **Alterações laboratoriais: Incomum \geq 1/1.000 a $<$ 1/100** - Aumento da creatinina no sangue, Aumento da ureia no sangue. **Síndrome de Kounis:** A síndrome de Kounis (síndrome coronariana aguda associada a uma reação alérgica) foi relatada com outros antibióticos beta-lactâmicos. **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: Episódios de febre em pacientes neutropênicos – a dose deve ser de 1 g a cada 8 horas. Meningite/fibrose cística – a dose deve ser de 2 g a cada 8 horas. Quando tratar-se de infecções conhecidas ou suspeitas de serem causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, recomenda-se doses de pelo menos 1 g a cada 8 horas para adultos (a dose máxima não deve ultrapassar 6 g por dia, divididos em 3 doses) e doses de pelo menos 20 mg/kg a cada 8 horas para crianças (a dose máxima não deve ultrapassar 120 mg/kg por dia, divididos em 3 doses). Testes regulares de suscetibilidade são recomendados no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Meropeném deve ser administrado como injeção intravenosa em bolus por aproximadamente 5 minutos ou por infusão intravenosa de aproximadamente 15 a 30 minutos. Há dados limitados sobre segurança disponíveis para apoiar administração de bolus de 2 g. **Posologia para adultos com função renal alterada:** a dose deve ser reduzida em pacientes com clearance (depuração) de creatinina inferior a 51 mL/min, como esquematizado abaixo:

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

Meropeném é eliminado através da hemodiálise e hemofiltração, caso seja necessário a continuidade do tratamento com meropeném, recomenda-se que no final do procedimento de hemodiálise o tratamento efetivo seja reinstituído na dosagem adequada baseada no tipo e gravidade da infecção. Não existe experiência com diálise peritoneal. **Uso em adultos com insuficiência hepática:** não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção 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 de aproximadamente 15 a 30 minutos. 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 e compatibilidade:** 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.

Frasco-ampola	Conteúdo de diluente a ser adicionado	Volume final	Concentração final aproximada da solução reconstituída.
500 mg	10 mL	10,3 mL	48,54 mg/mL
1 g	20 mL	20,4 mL	49,02 mg/mL

Para infusão intravenosa, os frascos-ampolas de meropeném podem ser diretamente reconstituídos com um fluido de infusão compatível e, posteriormente, a esta diluição, pode ser adicionada a outra solução, também compatível, para infusão conforme necessário. Utilizar preferencialmente soluções de meropeném recém-preparadas. Entretanto, as soluções reconstituídas de meropeném mantêm potência satisfatória em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). A solução para infusão intravenosa deve ser preparada diluindo a solução reconstituída de meropeném em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução para infusão de glicose 5%, com concentração final de 1 a 20 mg/mL. 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. **REGISTRO:** 1.0041.0207. **USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**