

Meromax
(meropeném tri-hidratado)

Bula para profissional da saúde

Pó para solução injetável

2 G

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Meromax®
meropeném tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável 2 g: Embalagem contendo 5 frascos-ampola.

USO ADULTO

USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém:

meropeném tri-hidratado* 2280 mg
excipiente q.s.p. 1 frasco-ampola

Excipiente: carbonato de sódio.

* Cada 2,28 g de meropeném tri-hidratado equivalem a 2,00 g de meropeném anidro.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Meromax® (meropeném tri-hidratado) por infusão prolongada está indicado para o tratamento de infecções graves, ocasionadas por bactérias multirresistentes sendo intrinsecamente mais potente contra *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, tais como:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia do meropeném para o tratamento de pneumonias associadas ao uso de ventiladores mecânicos (PAV) foi realizada comparando três posologias distintas: 2 g por infusão prolongada por 3 horas a cada 8 horas por um período de 24 horas, injeção em bolus de meropeném 1 g por 10 minutos a cada 8 horas por um período de 24 h e 1 g por infusão prolongada por 3 horas cada 8 h por um período de 24 h. Foi evidenciada proporcionalidade entre dose e ASC (área sob a curva) por infusão prolongada. O breakpoint utilizado foi o estabelecido pela CLSI, que é a CIM maior de 4,0 µg/mL. Logo, as concentrações séricas médias obtidas após infusão de 1 g de meropeném por 3 h ficaram acima de 4,0 µg/mL por aproximadamente 72% do intervalo de dosagens de 8 horas. Da mesma maneira, quando uma injeção em bolus de 1 g de meropeném foi administrada, as porcentagens de T > CIM foram aproximadamente de 60 % do intervalo entre as doses. A CIM para *P. aeruginosa* isolada de dois pacientes foi > que 4,0 µg/mL. De acordo com as simulações farmacocinéticas com as CIMs para os patógenos, as concentrações médias obtidas através da infusão de 1 g de meropeném por 3 horas estavam acima de 8 µg/mL por aproximadamente 58% do período de 8 horas. Entretanto, as concentrações séricas médias quando 2 g de meropeném foram administradas por 3 horas ficaram acima das CIMs de 8 e 16 µg/mL por 72% e 57% do intervalo de dose de 8 horas, respectivamente. Deste modo, no tratamento de infecções com microrganismos que apresentam CIM intermediário (resistência intermediária), a dose de meropeném administrada por infusão prolongada de 3 h pode ser aumentada até 2 g a cada 8 h. Para o tratamento de infecções causadas por patógenos isolados com resistência intermediária, a infusão por 3 horas de meropeném 2 g a cada 8 horas fornece concentrações séricas acima da CIM de 16 µg/mL para quase 60% do intervalo de 8 horas.¹

Em um estudo randomizado, cruzado e prospectivo, quinze paciente criticamente infectados com diagnóstico de pneumonia (n=7), sepse (n=3) ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica (n=5) receberam, aleatoriamente, ou uma dose de ataque de 2 g de meropeném intravenoso (IV) seguida por infusão contínua diária de 3 g por 48 horas, ou administração intermitente de 2 g de meropeném IV a cada 8 horas por 2 dias.

Os objetivos principais deste estudo foram investigar a farmacocinética do meropeném por infusão prolongada versus infusão intermitente em pacientes portadores de infecções graves internados, e comparar os efeitos colaterais Meromax_VPS_V7

dos dois regimes de administração empregados. Os autores concluíram que o racional para usar o meropeném por infusão contínua é apoiado pelos dados farmacocinéticos. As concentrações séricas permaneceram acima da CIM para a maioria dos prováveis patógenos em todos os pacientes. Durante a infusão prolongada não foram observados efeitos adversos relacionados a este regime de administração. Desta forma, o meropeném pode ser administrado com segurança por este regime.² Em um estudo clínico envolvendo 6 indivíduos com fibrose cística, administrouse o meropeném na dose de 2 g a cada 8 horas por infusão endovenosa por 30 minutos. Três doses sucessivas foram administradas. O uso do meropeném 2 g em regime de infusão maximiza a farmacodinâmica deste antibiótico. Os resultados do estudo mostram que após uma dose de 2 g de meropeném a cada 8 horas, as concentrações plasmáticas permanecem mais altas por pelo menos 50% dos intervalos entre as dosagens, minimizando a probabilidade de uma resposta clínica desfavorável.³

Referências:

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: Meromax® (meropeném tri-hidratado) é um antibiótico para uso parenteral, pertencente à classe dos carbapenêmicos. A presença de um anel carbapenêmico confere a esta substância a propriedade de agir com elevada potência contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Age facilmente nestes microrganismos, pois possui estabilidade frente a todas as beta-lactamases, sendo estável à hidrólise pela enzima ESBL (enzima beta-lactamase de espectro estendido), além de possuir uma boa afinidade pelas proteínas que ligam à penicilina (PBP). Estas propriedades fazem dos carbapenêmicos agentes muito efetivos para o tratamento de infecções bacterianas graves. Possui atividade antimicrobiana tempo-dependente, ou seja, seu sucesso clínico depende da porcentagem do tempo (%T) em que os níveis do fármaco no local da infecção excedem a CIM (concentração inibitória mínima). Uma maneira de prolongar a %T > CIM é através da infusão prolongada do fármaco, que fornece um tempo maior acima da CIM, se comparado com a administração IV (intravenosa) em bolus. A duração acentuada do efeito antibiótico pode ser particularmente importante em pacientes imunossuprimidos, com infecção grave ou no tratamento de patógenos com CIM alta. Para o meropeném, 40% do tempo do intervalo de dose ou mais acima da CIM se correlaciona com o potencial bactericida máximo do fármaco, aumentando a eficácia do produto. O espectro antibacteriano in vitro do meropeném inclui a maioria dos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos clinicamente significantes e cepas de bactérias aeróbicas e anaeróbicas conforme a relação a seguir:

Gram-positivos aeróbios	Gram-negativos aeróbios	Bactérias anaeróbias
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Acinetobacter anitratus</i>	<i>Actinomyces meyeri</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Enterococcus liquifaciens</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Bacteróides-Prevotella-Porphyrromonas spp.</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Acinetobacter junii</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	<i>Bacteroides vulgatus</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Bacteroides variabilis</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Aeromonas sobria</i>	<i>Bacteroides pneumosintes</i>
<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Aeromonas caviae</i>	<i>Bacteroides coagulans</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (penicilinase-negativos e positivos)	<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Bacteroides uniformis</i>

<i>Staphylococcus</i> (coagulase-negativos), incluindo: <i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Brucella melitensis</i>	<i>Bacteroides distasonis</i> <i>Bacteroides ovatus</i>
<i>Staphylococcus</i> <i>saprophyticus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>capitis</i> <i>Staphylococcus</i> <i>cohnii</i> <i>Staphylococcus</i> <i>xylosus</i>	<i>Campylobacter coli</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter diversus</i>	<i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i> <i>Bacteroides eggerthii</i> <i>Bacteroides capsillois</i> <i>Bacteroides buccalis</i>
<i>Staphylococcus warneri</i> <i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Citrobacter koseri</i> <i>Citrobacter amalonaticus</i>	<i>Bacteroides corporis</i> <i>Bacteroides gracilis</i>
<i>Staphylococcus simulans</i> <i>Staphylococcus</i> <i>intermedius</i> <i>Staphylococcus sciuri</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter (Pantoea)</i> <i>agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Bacteroides levii</i> <i>Bacteroides caccae</i> <i>Bacteroides ureolyticus</i>
<i>Staphylococcus</i> <i>lugdunensis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensível e resistente a penicilina)	<i>Enterobacter sakazakii</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Prevotella</i> <i>melaninogenica</i> <i>Prevotella intermedia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus equi</i> <i>Streptococcus bovis</i>	<i>Escherichia hermannii</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (incluindo cepas beta- lactamase-positivas) e resistentes a ampicilina) <i>Haemophilus</i> <i>parainfluenzae</i>	<i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella corporis</i> <i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella disiens</i>
<i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus mitior</i> <i>Streptococcus milleri</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Prevotella ruminicola</i> <i>Prevotella oris</i> <i>Prevotella buccae</i>
<i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus viridans</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (incluindo cepas beta- lactamase-positivas, resistentes a penicilina a espectinomicina). <i>Hafnia alvei</i>	<i>Prevotella denticola</i> <i>Prevotella oris</i>
<i>Streptococcus salivarius</i> <i>Streptococcus</i> <i>morbillosum</i> <i>Streptococcus cremoris</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>Prevotella buccae</i> <i>Prevotella denticola</i> <i>Porphyromonas</i> <i>asaccharolytica</i>
<i>Streptococcus Grupo G</i> <i>Streptococcus Grupo F</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella (Branhamella)</i> <i>catarrhalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bifidobacterium spp.</i>
<i>Rhodococcus equi</i>	<i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Bilophila wadsworthia</i> <i>Clostridium perfringens</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Clostridium bifermentans</i>

	<i>Proteus penneri</i> <i>Providencia rettgeri</i>	<i>Clostridium ramosum</i> <i>Clostridium sporogenes</i>
	<i>Providencia stuartii</i> <i>Providencia alcalifaciens</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Clostridium cadaveris</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium sordellii</i> <i>Clostridium butyricum</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas putida</i>	<i>Clostridium clostridiiformis</i> <i>Clostridium innocuum</i>
	<i>Pseudomonas alcaligenes</i> <i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i>	<i>Clostridium subterminale</i> <i>Clostridium tertium</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Eubacterium lentum</i>
	<i>Pseudomonas stutzeri</i> <i>Pseudomonas pickettii</i>	<i>Eubacterium aerofaciens</i> <i>Fusobacterium mortiferum</i>
	<i>Pseudomonas pseudomallei</i> <i>Pseudomonas acidovorans</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>
	<i>Salmonella ssp (incluindo Salmonella enteritidis/typhi)</i> <i>Serratia marcescens</i>	<i>Fusobacterium varium</i> <i>Mobiluncus curtisii</i>
	<i>Serratia liquefaciens</i> <i>Serratia rubidaea</i> <i>Shigella sonnei</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus micros</i>
	<i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i>	<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i> <i>Peptococcus saccharolyticus</i>
	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i> <i>Peptostreptococcus prevotii</i>
	<i>Vibrio vulnificus</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Propionibacterium acne</i> <i>Propionibacterium avidum</i>
		<i>Propionibacterium granulosum</i> <i>Veillonella parvula</i>
		<i>Wolinella recta</i>

Propriedades Farmacocinéticas: Em voluntários sadios, a administração de 2 g por infusão prolongada durante 3 h apresenta melhor potencial de cura para infecções causadas por microrganismos menos sensíveis, quando comparada com a dose de 0,5 g neste mesmo regime de infusão, pois garante a %T> CIM superiores. Para confirmar Meromax_VPS_V7

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

Distribuição: Outros locais de distribuição do meropeném:

1. Bile: Alcança altas concentrações na bile em pacientes recebendo colangiografia retrógrada endoscópica após doses de 1 g por via intravenosa. No instante da colangiografia, as concentrações plasmáticas e biliares foram de $15 \mu\text{g/mL}$ em pacientes sem obstrução. Pacientes com obstrução alcançaram níveis de $20 \mu\text{g/mL}$ e $8 \mu\text{g/mL}$ no plasma e na bile, respectivamente;

2. Fluido cérebro-espinhal: A administração de 2 g por via intravenosa três vezes diariamente resulta em um pico de concentração de $16 \mu\text{g/mL}$ no fluido cérebro-espinhal. Pacientes recebendo doses de meropeném por via intravenosa de 20 mg/kg ou 40 mg/kg, as concentrações cérebro-espinhal variaram de 0,2 a 2,8 mg/L e 0,9 a 6,5 mg/L respectivamente.

Metabolismo e excreção: O meropeném é estável à DHP-I (diidropetidase I), dispensando a co-administração de inibidores desta enzima, consequentemente tornando-se desnecessário associá-lo a cilastatina. In vitro, a reação do meropeném com a DHP-I produz um composto com um anel beta-lactâmico aberto, resultante de uma mistura dos isômeros 1-pirrolina e 2-pirrolina. O mesmo metabólito é produzido por hidrólise química sob condições ácidas ($\text{pH} < 2$) e alcalinas ($\text{pH} > 13$). A excreção do meropeném é predominantemente renal, através de uma combinação de filtração glomerular com secreção tubular ativa, variando de 60-70% da dose administrada. Devido à alta eliminação por excreção renal, o ajuste das doses de meropeném deve ser realizado em pacientes com disfunção renal. Pacientes com doença renal em estágio avançado que sofreram nefrectomia apresentaram metabólitos do meropeném em seu plasma. Uma vez que estes tipos de pacientes não apresentam “virtualmente” *clearance* renal, foi concluído que o meropeném sofre metabolismo ou degradação extra-renal (este fármaco também sofre metabolismo renal). Quando múltiplas doses são administradas a indivíduos com a função renal normal, em intervalos de 8 horas, não há ocorrência de acúmulo de meropeném. A meia-vida de eliminação para estes indivíduos é de aproximadamente 1 hora. Um estudo farmacocinético do meropeném em pacientes com fibrose cística mostrou alteração bem consistente com mudanças associadas ao uso de outros agentes antimicrobianos no grupo de pacientes. O tempo de meia-vida de eliminação estava diminuído em 8 pacientes com fibrose cística quando comparada com 8 voluntários saudáveis quando recebendo 15 mg/kg por 30 minutos. Semelhantemente, o *clearance* renal e total tenderam a ser maior e o volume de distribuição tendeu a ser menor nesta classe de pacientes. Estudos farmacocinéticos em idosos demonstraram uma redução na depuração plasmática de meropeném, que se correlacionou com a redução na depuração da creatinina associada à idade. Estudos farmacocinéticos em pacientes com doença hepática não demonstraram efeitos desta doença sobre a farmacocinética do meropeném. Neste mesmo grupo de pacientes foi observado que o *clearance* total e o *clearance* renal foram diminuídos com a idade, enquanto que ASC e o tempo de meia-vida tiveram um aumento significativo. O *clearance* renal (média de 8,2 à 13,1 L/h) ocorre principalmente via filtração glomerular mas a secreção tubular também tem uma participação de 54 à 79% da dose original de meropeném que é recuperada na forma inalterada na urina, indicando estabilidade da molécula DHP-I; aproximadamente 2% é recuperado nas fezes e a quantidade remanescente é excretada na urina como metabólito inativo. Um estudo realizado em voluntários idosos saudáveis mostrou que o *clearance* total e o

clearance renal foram diminuídos com a idade, enquanto que ASC e o tempo de meia-vida tiveram um aumento significativo.

Problemas renais: O déficit da função renal bem como do *clearance* total resultam no aumento da quantidade do fármaco inalterado e do aumento do tempo de meia-vida plasmática e da diminuição do seu metabólito excretado na urina. O tempo de meia-vida de eliminação aumenta com aumento do dano renal (taxas de *clearance* de creatinina <0,3 L/h). A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 2%. O meropeném tem boa penetração na maioria dos tecidos e fluídos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano de pacientes com meningite bacteriana, alcançando concentrações acima das requeridas para inibir o crescimento de microrganismos.

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

Dados de segurança pré-clínica: Estudos em animais indicam que meropeném é bem tolerado pelos rins. Evidência histológica de dano tubular renal foi observada em camundongos e em cães, apenas em doses de 2000 mg/kg e em doses superiores. O meropeném é geralmente bem tolerado pelo sistema nervoso central. Foram observados efeitos apenas com doses muito altas, de 2000 mg/kg ou mais. A DL50 intravenosa de meropeném em roedores é superior a 2000 mg/kg. Em estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração, foram observados apenas efeitos secundários, incluindo um pequeno decréscimo nos parâmetros dos glóbulos vermelhos e um aumento no peso do fígado em cães, com dose de 500 mg/kg. Não houve evidência de potencial mutagênico nos 5 testes realizados e nenhuma evidência de toxicidade reprodutiva, incluindo potencial teratogênico. Em estudos nas doses mais altas possíveis em ratos e macacos (o nível de dose sem efeito de uma pequena redução no peso corpóreo F1 em rato foi 120 mg/kg). Houve um aumento na incidência de abortos com 500 mg/kg em um estudo preliminar em macacos. Não houve evidência de sensibilidade aumentada ao meropeném em animais jovens em comparação com animais adultos. A formulação intravenosa foi bem tolerada em estudos em animais. A formulação intramuscular causou necrose reversível no local da injeção. O único metabólito de meropeném teve um perfil similar de baixa toxicidade em estudos com animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como acontece com outros antibióticos, pode ocorrer supercrescimento de microrganismos não-sensíveis, sendo então necessárias repetidas avaliações de cada paciente. Raramente foi relatada a ocorrência de colite pseudomembranosa, assim como ocorre com praticamente todos os antibióticos. Desse modo, é importante considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa em pacientes que apresentem diarreia em associação ao uso de meropeném.

Uso durante a gravidez e lactação

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

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

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

Meromax® é exclusivamente de uso intravenoso.

Uso em portadores de insuficiência hepática e/ou renal: pacientes com disfunção hepática: pacientes portadores de doença hepática preexistente devem ter a função hepática monitorada durante o tratamento com meropeném. Pacientes com insuficiência renal: vide item 8. POSOLOGIA.

Meromax_VPS_V7

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida compete com o meropeném pela secreção tubular ativa e por isso inibe a sua excreção renal, provocando aumento da meia-vida de eliminação e da sua concentração plasmática. Uma vez que a potência e a duração da ação de meropeném administrado sem a probenecida são adequadas, não se recomenda a co-administração de meropeném com esta substância. O efeito potencial de meropeném sobre a ligação de outros fármacos às proteínas plasmáticas ou sobre o metabolismo não foi estudado. O meropeném foi administrado concomitantemente com muitos outros medicamentos sem interações adversas aparentes. O meropeném pode reduzir os níveis séricos de ácido valpróico. Podem-se atingir níveis subterapêuticos em alguns pacientes. Entretanto, não foram conduzidos estudos de interação com fármacos específicos, além do estudo com a probenecida. Antibióticos que possuem atividade bacteriana contra *Salmonella typhi* podem interferir com a resposta imunológica à vacina contra a febre tifóide. Conceda um período de 24 horas ou mais de intervalo entre a administração da última dose de meropeném e a dose de vacina contra a febre tifóide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade deste medicamento é 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 da reconstituição o produto apresenta-se como pó branco a quase amarelo.

A solução reconstituída é límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Armazenamento após a reconstituição

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

Armazenamento após diluição

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

Após preparo, as soluções de Meromax® (meropeném tri-hidratado) não devem ser congeladas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cuidados de administração

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

A solução para infusão intravenosa deve ser preparada dissolvendo o Meromax® reconstituído (meropeném tri-hidratado) em solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% ou solução para infusão de glicose 5% (dextrose), com concentração final de 1 a 20 mg/mL. A solução preparada para infusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9%

demonstrou estabilidade química e física por 3 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) ou 15 horas quando armazenada em condições de refrigeração (2-8°C). Soluções de Meromax® (meropeném tri-hidratado) preparadas com solução de glicose 5% (dextrose) devem ser utilizadas imediatamente.

Após preparo, as soluções de Meromax® (meropeném tri-hidratado) não devem ser congeladas.

- Após reconstituição:

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

- Após diluição:

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

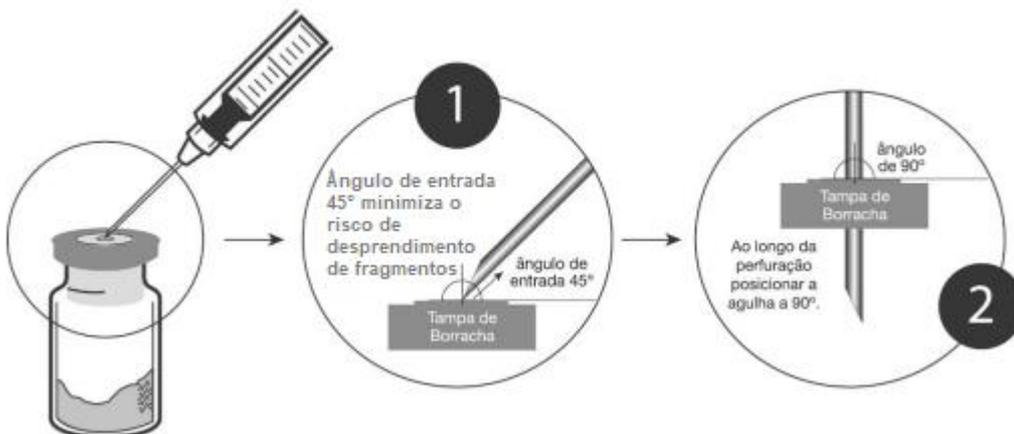
As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

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

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Orientações quanto à perfuração da tampa butílica

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



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

De acordo com a Farmacopeia USP, é recomendada a utilização de agulha com calibre de 0,8mm para perfuração Meromax_VPS_V7

da tampa.

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

Deve-se agitar a solução reconstituída antes do uso.

Meromax® (meropeném tri-hidratado) não deve ser misturado ou adicionado a soluções que contenham outros fármacos. As soluções de meropeném não devem ser congeladas.

Posologia: Meromax® (meropeném tri-hidratado) deve ser administrado de 8 em 8 horas em infusão prolongada por via intravenosa (IV) para o tratamento de patologias graves contra bactérias multiresistentes *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, e/ou patógenos com CIM elevadas.

Observações:

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

2. Dose em pacientes geriátricos: Um prolongamento da meia-vida de eliminação foi relatado em pacientes idosos (1,3 h versus 0,8 horas em indivíduos jovens), o qual está relacionado à diminuição da função renal. A redução no *clearance* não renal também pode ocorrer nos idosos devido ao baixo metabolismo. Estes dados sugerem a necessidade da redução de dose em pacientes idosos. Entretanto, os ajustes de dose não são necessários em pacientes idosos com *clearance* de creatinina maiores que 50 mL/min.

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reações comuns (1-10%)

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

Reações incomuns (0,1-1%)

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

Reações raras (0,01-0,1%)

- Sintomas gerais: calafrios.
- Pele: urticária; hiperidrose; eritema multiforme; síndrome de *Stevens-Johnson*; necrólise epidêmica tóxica (NET).
- Imunológico: anafilaxia; hipersensibilidade; angioedema; seps.
- Respiratório: hipóxia; derrame pleural; edema pulmonar; embolia pulmonar.

Meromax_VPS_V7

- Sistema nervoso central: agitação; convulsões; tontura; desmaio; alucinações; parestesias; neuropatia.
- Trato gastrointestinal: dor abdominal; alteração do paladar; obstrução intestinal; diarreia por *Clostridium difficile*; hemorragia gastrointestinal; hemoperitônio não-traumático.
- Trato urinário: disfunção renal; edema periférico.
- Cardiovascular: parada cardíaca; infarto do miocárdio.
- Hepático: icterícia; colestase; insuficiência hepática.
- Sangue: trombocitopenia; alterações nos testes de Coombs direto e indireto; sangramento.

Reações muito raras (<0,01%)

- Sangue: agranulocitose.

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0043.1008

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 - São Paulo/SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/03/2023.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014	0493882148	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Pó para solução injetável 2 g
08/02/2017	Não aplicável	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Indicações Resultados de Eficácia Posologia e Modo de usar Reações Adversas Dizeres Legais	VP S	Pó para solução injetável 2 g
08/12/2020	4340710202	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Posologia e modo de usar Reações Adversas	VPS	Pó para solução injetável 2 g
18/12/2020	4481230202	10450 – SIMILAR - 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 2 g
23/12/2020	4555338206	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Posologia e modo de usar	VPS	Pó para solução injetável 2 g
Não aplicável	Não aplicável	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	Pó para solução injetável 2 g
Não aplicável	Não aplicável	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/05/2022	4233870221	11110 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança dos cuidados de conservação do medicamento	23/03/2023	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Pó para solução injetável 2 g