



Meromax

Bula para profissional da saúde

Pó para solução injetável

2 G

MEROMAX[®]
meropeném tri-hidratado

Pó para solução injetável

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

USO ADULTO

USO INTRAVENOSO

Embalagem contendo 5 frascos-ampola.

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 24h. Foi evidenciada proporcionalidade entre dose e ASC (área sob a curva) por infusão prolongada. O *breakpoint* utilizado foi o estabelecido pela CLSI, que é a CIM maior de 4,0 µg/mL. Logo, as concentrações séricas médias obtidas após infusão de 1 g de meropeném por 3 h ficaram acima de 4,0 µg/mL por aproximadamente 72% do intervalo de dosagens de 8 horas. Da mesma maneira, quando uma injeção em *bolus* de 1 g de meropeném foi administrada, as porcentagens de T> CIM foram aproximadamente de 60 % do intervalo entre as doses. A CIM para *P. aeruginosa* isolada de dois pacientes foi > que 4,0 µg/mL. De acordo com as simulações farmacocinéticas com as CIMs para os patógenos, as concentrações médias obtidas através da infusão de 1 g de meropeném por 3 horas estavam acima de 8 µg/mL por aproximadamente 58% do período de 8 horas. Entretanto, as concentrações

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

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 2g de meropenem EV seguida por infusão contínua diária de 3g por 48 horas, ou administração intermitente de 2g de meropenem EV a cada 8 horas por 2 dias. Os objetivos principais deste estudo foram investigar a farmacocinética do meropenem por infusão prolongada versus infusão intermitente em pacientes portadores de infecções graves internados, e comparar os efeitos colaterais dos dois regimes de administração empregados. Os autores concluíram que o racional para usar o meropeném por infusão contínua é apoiado pelos dados farmacocinéticos. As concentrações séricas permaneceram acima da CIM para a maioria dos prováveis patógenos em todos os pacientes. Durante a infusão prolongada não foram observados efeitos adversos relacionados a este regime de administração. Desta forma, o meropeném pode ser administrado com segurança por este regime.²

Em um estudo clínico envolvendo 6 indivíduos com fibrose cística, administrou-se o meropeném na dosagem de 2g a cada 8 horas por infusão endovenosa por 30 minutos. Três doses sucessivas foram administradas. O uso do meropeném 2g em regime de infusão maximiza a farmacodinâmica deste antibiótico. Os resultados do estudo mostram que após uma dosagem de 2g de meropeném a cada 8 horas, as concentrações plasmáticas permanecem mais altas por pelo menos 50% dos intervalos entre as dosagens, minimizando a probabilidade de uma resposta clínica desfavorável.³

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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.

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

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-Porphyromonas 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>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Bacteroides distasonis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Bacteroides ovatus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Bacteroides eggerthii</i>
<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Bacteroides capsillois</i>
<i>Staphylococcus xylosus</i>	<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Bacteroides buccalis</i>

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

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

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

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

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>
	<i>Vibrio vulnificus</i>	<i>Propionibacterium acne</i>
	<i>Yersinia enterocolitica</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 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 dosagem de 0,5 g, e $1,92 \pm 0,99 \mu\text{g/mL}$ para a dosagem de 2 g) e no $t = 8$ h após a terceira dose ($0,22 \pm 0,11 \mu\text{g/mL}$ para a dosagem de 0,5 g e $1,58 \mu\text{g/mL} \pm 0,53$ para a dosagem de 2 g). O perfil sérico foi determinado para a terceira dose administrada em cada posologia. A ausência de diferenças significativas no $t = 0$ e $t = 8$ h confirmou o estado de equilíbrio para as duas dosagens ($p > 0,05$). O meropeném 2 g apresenta proporcionalidade entre as doses administradas e as concentrações plasmáticas, uma vez que os valores de C_{max} AUC são 4 vezes maiores para a dose de 2 g se comparado com a dosagem 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 dosagem, sendo a AUC 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 dosagem de 0,5 g este parâmetro médio foi de $9,71 \pm 0,76 \mu\text{g/mL}$ e para dosagem de meropeném 2 g, o C_{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

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

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 µg/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 (pH < 2) e alcalinas (pH > 13).

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

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

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

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

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

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01



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 “posologia”.

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

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.

Cuidados após reconstituição

Recomenda-se que soluções de Meromax[®] (meropeném tri-hidratado) sejam preparadas imediatamente antes do uso, entretanto, após preparo, a solução mantém estabilidade satisfatória em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por 6 (seis) horas, quando reconstituído em 20 mL de um dos seguintes diluentes: cloreto de sódio 0,9%, solução de ringer ou solução de ringer com lactato.

As soluções de Meromax[®] não devem ser congeladas.

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 um pó branco, isento de partículas.

A solução reconstituída é límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Reconstituição

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

Deve-se reconstituir o produto em 20 mL de solução diluente e infundir em 100 mL de solução fisiológica. Recomenda-se que as soluções de meropeném sejam preparadas imediatamente antes do uso. Entretanto, as soluções reconstituídas de meropeném mantêm estabilidade satisfatória à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), como apresentado na tabela a seguir:

SOLUÇÃO UTILIZADA PARA RECONSTITUIÇÃO	PERÍODO DE ESTABILIDADE (em horas)	
	15 – 30 °C	2 – 8 °C
Cloreto de Sódio 0,9%	6	6
Solução de Ringer	6	6
Solução de Ringer com Lactato	6	6

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

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

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%)

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

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

Reações muito raras (<0,01%)

- Sangue: agranulocitose.

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01



Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotside/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

MS - 1.0043.1008.

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP: 19.258

Fabricado por:

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.

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

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Ver. José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/2014



VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01