



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-110979505-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-110979505-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la aprobación del nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada MEROZEN / MEROPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACION INTRAVENOSA / MEROPENEM 500 mg y 1 g; aprobada por Certificado N° 44638.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEROZEN / MEROPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACION INTRAVENOSA / MEROPENEM 500 mg y 1 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-03748116-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.638, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-110979505-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.25 11:33:18 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.03.25 11:33:20 -03:00

Merozen
Meropenem 500 mg y 1 g
Polvo para reconstituir para administración intravenosa

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de Merozen 500 mg contiene: Meropenem (como Meropenem trihidratado) 500 mg.

Excipientes: carbonato de sodio anhidro, c.s.

Por cada 500 mg de meropenem (potencia anhidra) el frasco ampolla contiene 45 mg (2,0 mEq) de sodio.

Cada frasco ampolla de Merozen 1 g contiene: Meropenem (como Meropenem trihidratado) 1g.

Excipientes: carbonato de sodio anhidro, c.s.

Por cada gramo de meropenem (potencia anhidra) el frasco ampolla contiene 90 mg (4,0 mEq) de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano para uso sistémico, carbapenemes.

Código ATC: J01D H02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Merozen está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses (ver *Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacológicas*):

- Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística
- Infecciones del tracto urinario complicadas
- Infecciones intra-abdominales complicadas
- Infecciones intra- y post-parto
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
- Meningitis bacteriana aguda

Merozen puede emplearse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha debida a infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteremia que se produce en asociación con o se sospecha asociada con alguna de las infecciones arriba mencionadas.

Deben tenerse en cuenta las guías oficiales para el uso apropiado de agentes antibacterianos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Modo de acción

Meropenem ejerce su acción bactericida mediante inhibición de la síntesis de pared celular bacteriana en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, ligándose a las proteínas de unión a penicilina (PBPs).

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica (FC/FD)

De manera similar a otros agentes antibacterianos betalactámicos, se ha demostrado que el tiempo que las concentraciones de meropenem exceden la CIM ($T > CIM$) se correlaciona mejor con la eficacia. En modelos preclínicos, meropenem demostró actividad cuando las concentraciones plasmáticas excedieron la CIM de los organismos infectantes durante aproximadamente el 40% del intervalo de dosificación. Este objetivo no se ha establecido clínicamente.

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.
IF 2019-111709640-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana a meropenem puede ser el resultado de: (1) permeabilidad disminuida de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) afinidad reducida de las PBP's objetivo, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de eflujo, y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenems. En la Unión Europea se han notificado grupos localizados de infecciones debidas a bacterias resistentes a carbapenem.

No hay resistencia cruzada basada en el objetivo entre meropenem y agentes de las clases de quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas. Sin embargo, las bacterias pueden mostrar resistencia a más de una clase de agentes antibacterianos cuando el mecanismo involucrado incluye impermeabilidad y/o bomba(s) de eflujo.

Puntos de corte

A continuación se presentan los puntos de corte clínicos para la determinación de la CIM según el EUCAST ("European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing")

Puntos de corte clínicos de la CIM para meropenem según el EUCAST (2013-02-11, v 3.1)

Organismo	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus grupos A, B, C, G	Nota 6	Nota 6
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
Grupo Viridians streptococci	≤ 2	> 2
Enterococcus	--	--
Staphylococcus ²	nota 3	nota 3
Haemophilus influenzae ^{1,2} y Moraxella catarrhalis ²	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobios Gram-positivos excepto <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaerobios Gram-negativos	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Puntos de corte no asociados a especies ⁵	≤ 2	> 8

¹ Los puntos de corte de Meropenem para Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae en meningitis son 0,25/l (Susceptible) y 1 mg/l (Resistente).

² Las cepas con valores de CIM por encima del punto de corte S/l son raras o no se han notificado todavía. Se deben repetir las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de cualquiera de dichos aislamientos y enviarlos a un laboratorio de referencia si se confirma el resultado. Los aislamientos confirmados con una CIM por encima del punto de corte de resistencia actual (en cursiva), deben informarse como resistentes hasta que haya una evidencia acerca de la respuesta clínica.

³ La sensibilidad de estafilococos a meropenem se infiere de la sensibilidad a cefoxitina

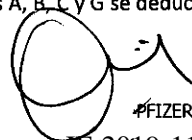
⁴ Los puntos de corte se refieren solo a meningitis.

⁵ Los puntos de corte no asociados a especies han sido determinados principalmente a partir de datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Se utilizan para especies no mencionadas en la tabla y las notas al pie. Los puntos de corte no relacionados con la especie se basan en las siguientes dosis: Los puntos de corte EUCAST se aplican a meropenem 1000 mg x 3 diarios administrados por vía intravenosa durante 30 minutos como la dosis más baja.

Se tomaron en cuenta 2 g x 3 diarios para infecciones graves y para establecer el punto de ruptura I/R

⁶ La susceptibilidad a los betalactámicos de los grupos de estreptococos A, B, C y G se deduce de la susceptibilidad a la penicilina.

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



FIZER S.R.L.

IF-2016-11-700640-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica

Apoderada Legal

Página 58 de 133

-- = No se recomiendan pruebas de sensibilidad ya que la especie es un objetivo limitado para el tratamiento con el medicamento.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas, y es deseable disponer de información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar asesoramiento experto cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente sea cuestionable en al menos algunos tipos de infecciones.

La siguiente tabla de patógenos se deriva de la experiencia clínica y de las guías terapéuticas.
Especies frecuentemente sensibles

Aerobios Gram-positivas

*Enterococcus faecalis*⁵

Staphylococcus aureus (meticilino-sensible)⁶

Especies de *Staphylococcus* (meticilino-sensible) incluyendo *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupo B)

Streptococcus grupo milleri (*S. anginosus*, *S. constellatus*, y *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobias Gram-negativas

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenza

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobias Gram-positivas

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus,

Especies de *Peptostreptococcus* (incluyendo *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobias Gram-negativas

Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobias Gram-positivas


Enterococcus faecium^{5†}

Aerobias Gram-negativas

Especies de *Acinetobacter*

Burkholderia cepacia

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PEZZER S.R.L.

IE/2019-111709640-APN-DGA#ANMAT

Verónica Paula Simunic

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Página 59 de 133

Pseudomonas aeruginosa

Organismos inherentemente resistentes

Aerobios Gram-negativos

Stenotrophomonas maltophilia

Especies de Legionella

Otros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Especies que muestran sensibilidad natural intermedia,

[¶]Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a meropenem

[†]Tasa de resistencia \geq 50% en uno o más de los países de la UE.

Muermo y melioidosis

El uso de meropenem en humanos se basa en datos de sensibilidad *in vitro* a *B.mallei* y *B.pseudomallei* y en datos limitados en humanos. Los médicos tratantes deben referirse a documentos de consenso nacionales y/o internacionales sobre el tratamiento de muermo y melioidosis.

Propiedades farmacocinéticas:

En individuos sanos la vida media plasmática promedio es aproximadamente 1 hora; el volumen de distribución medio es aproximadamente 0,25 l/kg (11-27 l) y la eliminación media es 287 ml/min a 250 mg, cayendo a 205 ml/min a 2 g. Dosis de 500, 1000 y 2000 mg en infusión durante 30 minutos, dan unos valores de $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente 23, 49 y 115 mcg/ml respectivamente, siendo los valores del AUC correspondientes 39.3, 62.3 y 153 mcg.h/ml. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ después de la perfusión durante 5 minutos son 52 y 112 mcg/ml tras dosis de 500 y 1000 mg respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a individuos con función renal normal, no se produce acumulación de meropenem.

Un estudio en 12 pacientes a los que se administró 1000 mg de meropenem cada 8 horas tras cirugía para infecciones intra-abdominales, mostró una $C_{m\acute{a}x}$ y una vida media comparables a individuos normales, pero un mayor volumen de distribución de 27 l.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas promedio de meropenem fue aproximadamente del 2% e independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos) la farmacocinética es bi-exponencial, pero esto es mucho menos evidente tras 30 minutos de infusión. Se ha mostrado que meropenem penetra bien en varios tejidos y fluidos corporales: incluyendo pulmón, secreciones bronquiales, bilis, líquido cefalorraquídeo, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales.

Metabolismo

Meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo betalactámico, generando un metabolito microbiológicamente inactivo. In vitro, meropenem muestra una sensibilidad reducida a la hidrólisis por la dehidropeptidasa-I (DHP-I) humana en comparación con imipenem, y no se requiere la co-administración de un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación

Meropenem se excreta principalmente inalterado mediante los riñones; aproximadamente el 70% (50-75%) de la dosis se excreta inalterada en 12 horas. Un 28% adicional se recupera como el metabolito

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1


PEZZER S.R.L.

IF-2019-04739964-0-APN-DGA#ANMAT

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. La eliminación renal y el efecto de probenecid medidos muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal da lugar a un AUC mayor en plasma y una vida media más prolongada para meropenem. Hubo aumentos del AUC de 2,4 veces en pacientes con una insuficiencia moderada (CrCL 33-74 ml/min), de 5 veces en una insuficiencia grave (CrCL 4-23 ml/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL <2 ml/min), en comparación con individuos sanos (CrCL >80 ml/min). El AUC del metabolito microbiológicamente inactivo con el anillo abierto también aumentó considerablemente en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver *Posología y Método de administración*).

Meropenem se elimina por hemodiálisis, siendo la eliminación durante la hemodiálisis aproximadamente 4 veces mayor que en pacientes anúricos.

Insuficiencia hepática

Un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica no muestra ningún efecto de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética de meropenem tras dosis repetidas.

Pacientes adultos

Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes no han mostrado diferencias farmacocinéticas significativas frente a individuos sanos con función renal equivalente. Un modelo de población desarrollado a partir de datos en 79 pacientes con infección intra-abdominal o neumonía, mostró una dependencia del volumen central con el peso, y de la eliminación con el aclaramiento de creatinina y la edad.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética en lactantes y niños con infección, a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de C_{máx} aproximados a los en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética consistente entre las dosis y las vidas medias similar a las observadas en adultos, en todos salvo en los individuos más jóvenes (<6 meses t_{1/2} 1.6 horas). Los valores medios de eliminación de meropenem fueron 5.8 ml/min/kg (6-12 años), 6.2 ml/min/kg (2-5 años), 5.3 ml/min/kg (6-23 meses) y 4.3 ml/min/kg (2-5 meses). Aproximadamente el 60% de la dosis se excreta en orina durante 12 horas como meropenem, con un 12% adicional como metabolito. Las concentraciones de meropenem en el LCR de niños con meningitis son aproximadamente el 20% de los niveles plasmáticos concurrentes, aunque hay una variabilidad interindividual significativa.

La farmacocinética de meropenem en neonatos que requirieron tratamiento anti-infeccioso mostró una eliminación mayor en neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una vida media promedio general de 2.9 horas. La simulación de Montecarlo basada en un modelo farmacocinético de población de mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un T>CIM 60% para *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término.

Ancianos

Estudios de farmacocinética en individuos sanos de edad avanzada (65-80 años) mostraron una reducción en la eliminación plasmática, que se corresponde con una reducción del aclaramiento de creatinina asociado a la edad, y una reducción menor en la eliminación no renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave (ver *Posología y Método de administración*).

Datos preclínicos sobre seguridad:

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.

H. 2019-111709640-APN-DGA#ANMAT

Verónica Paula Simunic

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Página 61 de 133

Merozen

Meropenem 500 mg y 1 g

Polvo para reconstituir para administración intravenosa

ORIGINAL

Página 6 de 13

Los estudios en animales indican que meropenem es adecuadamente tolerado por el riñón. Se observó evidencia histológica de daño tubular renal en ratones y perros solamente a dosis de 2000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones y en monos a 500 mg/kg en un estudio de 7 días.

Meropenem generalmente es bien tolerado por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores a dosis por encima de 1000 mg/kg.

La DL₅₀ IV de meropenem en roedores es superior a 2000 mg/kg.

En estudios a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, se observaron únicamente efectos menores, incluyendo una disminución en los parámetros de los hematíes en perros.

En estudios en ratas hasta 750 mg/kg y en monos hasta 360 mg/kg, no hubo evidencia de potencial mutagénico en una batería convencional de pruebas, ni ninguna evidencia de toxicidad reproductiva, incluyendo potencial teratogénico.

No hubo evidencia de aumento de sensibilidad a meropenem en animales jóvenes en comparación con adultos. La formulación intravenosa fue bien tolerada en los estudios con animales.

En los estudios en animales, el único metabolito de meropenem presentó un perfil similar de toxicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Las tablas a continuación aportan recomendaciones generales para el tratamiento.

La dosis de Merozen administrada y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, incluyendo su gravedad y la respuesta clínica.

Cuando se tratan algunos tipos de infecciones, tales como infecciones debido a especies bacterianas susceptibles (ej. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), o infecciones muy graves, puede ser particularmente adecuada una dosis de hasta 2 g tres veces al día en adultos y adolescentes, y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día en niños.

Se requieren consideraciones adicionales para dosificación cuando se tratan pacientes con insuficiencia renal (ver más información a continuación).

Adultos y adolescentes

Infección	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intra-abdominales	500 mg o 1 g
Infecciones intra- y post-parto	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Tratamiento de pacientes con neutropénicos febriles	1 g

Merozen se administra generalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos.

Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para apoyar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa en bolo.

Insuficiencia renal

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.

HE-2019-0000040-APN-DGA#ANMAT

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Página 62 de 133

Merozen

Meropenem 500 mg y 1 g

Polvo para reconstituir para administración intravenosa

ORIGINAL

Página 7 de 13

La dosis para adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 ml/min, debe ajustarse, como se indica a continuación. Existen datos limitados para dar soporte a la aplicación de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis (basada en un rango de "unidad" de dosis de 500 mg o 1 g o 2 g, ver tabla arriba)	Frecuencia
26-50	1 unidad de dosis	cada 12 horas
10-25	mitad de una unidad de dosis	cada 12 horas
<10	mitad de una unidad de dosis	cada 24 horas

Merozen se elimina por hemodiálisis y hemofiltración. Se debe administrar la dosis necesaria tras la finalización del ciclo de hemodiálisis.

No hay recomendaciones establecidas de dosis para pacientes que reciben diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver *Advertencias y Precauciones*).

Dosis en pacientes ancianos

No se requiere ajuste de dosis en individuos de edad avanzada con función renal normal o con valores de aclaramiento de creatinina superiores a 50 ml/min.

Población pediátrica

Niños menores de 3 meses

No se han establecido la seguridad y eficacia de Merozen en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los datos de farmacocinética limitados sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen adecuado (ver *Propiedades Farmacológicas*).

Niños desde 3 meses hasta 11 años de edad y con un peso corporal de hasta 50 kg

Los regímenes de dosis recomendados se indican en la tabla a continuación:

Infección	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial	10 ó 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario	10 ó 20 mg/kg
Infecciones complicadas intra-abdominales	10 ó 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	10 ó 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamiento de pacientes neutrópenicos febriles	20 mg/kg

Niños con un peso corporal superior a 50 kg

Se debe administrar la dosis de adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

Merozen se administra normalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante un bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Hay datos disponibles limitados sobre seguridad

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.
IE 2019-111709640-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic

Co-Directora Técnica

Apoderada Legal
Página 63 de 133

para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolo.

Instrucciones de uso y manejo:

Administración de inyección intravenosa en bolo

Una solución para inyección en bolo se prepara disolviendo el medicamento en agua para inyección, hasta una concentración final de 50 mg/ml. Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso para una solución preparada para inyección en bolo es de 3 horas, hasta 25°C ó 12 horas bajo condiciones refrigeradas (2-8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente, salvo que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones en uso son responsabilidad del usuario.

Administración por perfusión intravenosa

Una solución para perfusión se prepara disolviendo el medicamento en una solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9%, o en una solución para perfusión de dextrosa al 5%, hasta una concentración final de 1 a 20 mg/ml. Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso para una solución preparada para perfusión utilizando la solución de cloruro sodio al 0,9% es de 3 horas hasta 25°C ó 24 horas bajo condiciones de refrigeración (2-8°C).

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones en uso son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida del medicamento en solución de dextrosa al 5% debe ser utilizada inmediatamente.

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar.

Cada vial es para uso único.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para la preparación de la solución y administración.

Se debe agitar la solución antes de usar.

Cualquier producto sin utilizar o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La selección de Merozen para tratar a un paciente individual, debe tener en cuenta la idoneidad de utilizar un agente antibacteriano carbapenem basándose en factores tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de selección de bacterias resistentes a carbapenem.

Resistencia a Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter spp.

Resistencia a penemes de *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp* varía en toda la Unión Europea. Se aconsejó a los médicos a tener en cuenta la prevalencia local de resistencia en estas bacterias a penemes.

Reacciones de hipersensibilidad

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.

IF-2019-PH-09640-APN-DGA#ANMAT

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Merozen

Meropenem 500 mg y 1 g

Polvo para reconstituir para administración intravenosa

ORIGINAL

Página 9 de 13

Como con todos los antibióticos betalactámicos, se han informado reacciones de hipersensibilidad grave y ocasionalmente mortal (ver *Contraindicaciones y Reacciones Adversas*).

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a carbapenemes, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con Merozen, se debe realizar un cuidadoso estudio sobre reacciones previas de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Si tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el medicamento y tomar las medidas adecuadas.

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) y pustulosis exantematosas aguda generalizada (PEAG) se han informado en pacientes que reciben meropenem (ver *Reacciones Adversas*). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar el meropenem de inmediato y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Colitis asociada a antibióticos

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido Merozen, se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, pudiendo oscilar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de meropenem (ver *Reacciones Adversas*).

Se debe tener en cuenta la discontinuación del tratamiento con meropenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis.

Convulsiones

Durante el tratamiento con carbapenems, incluido meropenem, se han notificado convulsiones con poca frecuencia (ver *Reacciones Adversas*).

Control de la función hepática

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis), durante el tratamiento con Merozen la función hepática debe monitorizarse estrechamente (ver *Reacciones Adversas*).

Uso en pacientes con enfermedad hepática: durante el tratamiento con meropenem, se debe monitorizar la función hepática de los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No es necesario el ajuste de dosis (ver *Posología y método de administración*).

Seroconversión de prueba de antiglobulina directa (prueba de Combs)

Durante el tratamiento con Merozen puede desarrollarse una prueba de Coombs positiva, directo o indirecto.

Uso concomitante con ácido valproico/valproato de sodio/valpromida

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico/valproato de sodio (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Población pediátrica

Merozen está autorizado para niños mayores de 3 meses de edad. No hay evidencia alguna de aumento de riesgo en cuanto a alguna reacción adversa farmacológica en niños en base a los limitados datos disponibles. Todos los reportes recibidos fueron consistentes con los eventos observados en la población adulta.

Meropenem contiene sodio.

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.
IE-2019-111709640-APN-DGA#ANMAT
Verónica Paula Simunic

Co- Directora Técnica

ApoDERADA Legal
Página 65 de 133

Merozen

Meropenem 500 mg y 1 g

Polvo para reconstituir para administración intravenosa

ORIGINAL

Página 10 de 13

Merozen 500 mg: Este medicamento contiene aproximadamente 45 mg de sodio por dosis de 500 mg, equivalente al 2.25% de la ingesta máxima recomendada por la WHO de 2 g de sodio para un adulto.

Merozen 1 g: Este medicamento contiene aproximadamente 90 mg de sodio por dosis de 1g, equivalente al 4,5% de la ingesta máxima recomendada por la WHO de 2 g de sodio para un adulto.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios específicos de interacción con medicamentos, con excepción de probenecid.

Probenecid compite con meropenem en la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe su excreción renal, con el efecto de aumento de la vida media de eliminación y la concentración plasmática del mismo. Se requiere precaución si se co-administra probenecid con meropenem.

No se ha estudiado el efecto potencial de Merozen sobre la unión a proteínas o el metabolismo de otros medicamentos. Sin embargo, la unión a proteínas es tan baja que no serían de esperar interacciones con otros compuestos en base a este mecanismo.

Se han notificado descensos en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se co-administró con agentes carbapenemes, dando como resultado una disminución de un 60-100% en los niveles de dicho ácido en alrededor de dos días. Debido al rápido inicio y al grado del descenso, la co-administración de ácido valproico con agentes carbapenemes no se considera manejable, y por tanto debe evitarse (ver *Advertencias y Precauciones*).

Anticoagulantes orales

La administración simultánea de antibióticos con warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Ha habido muchas notificaciones de aumentos de los efectos anticoagulantes de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluyendo warfarina, en pacientes que han recibido concomitantemente agentes antibacterianos. El riesgo puede variar con la infección subyacente, edad y estado general del paciente, de manera que es difícil de evaluar la contribución del antibiótico al incremento en el RIN ("Razón Internacional Normalizada"). Se recomienda que el RIN se controle frecuentemente, durante y brevemente después de terminar la co-administración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No existen datos suficientes, o son limitados, sobre la utilización de meropenem en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos respecto a la toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de meropenem durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si meropenem se excreta en la leche humana. Meropenem es detectable a concentraciones muy bajas en leche materna en animales. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o si se interrumpe/abstiene del tratamiento con meropenem, teniendo en cuenta el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

No existen datos disponibles, pero no se espera que Merozen afecte la capacidad de conducir y de operar maquinarias.

Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han reportado cefaleas, parestesia y convulsiones con meropenem.

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.

IF-2019a-P-1709640-APN-DGA#ANMAT

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Página 66 de 133

Incompatibilidades: Merozen no debe mezclarse ni agregarse a otras drogas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

En una revisión de 4872 pacientes con 5026 exposiciones a tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el fármaco comunicadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3%), erupción cutánea (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación en el sitio de la inyección (1,1%). Los eventos adversos de laboratorio comunicados más frecuentemente relacionados con meropenem fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de las enzimas hepáticas (1,5-4,3%).

Riesgo tabulado con reacciones adversas

En la tabla a continuación se listan todas las reacciones adversas por clase de sistema de órgano y frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de seriedad.

Tabla 1

Clasificación por Sistema de Órganos	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	trombocitemia
	Poco frecuente	Agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia,
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente	anafilaxis (ver <i>Contraindicaciones y Advertencias y precauciones</i>), angioedema
Trastornos psiquiátricos	Raros	delirios
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	cefalea
	Poco frecuente	parestesia
	Rara	convulsiones (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas
	Poco frecuente	colitis asociada a antibiótico (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	transaminasas elevadas, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de lactato deshidrogenasa sanguínea
	Poco frecuente	aumento de bilirrubina sanguínea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	erupción, prurito
	Poco frecuente	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme (ver <i>Advertencias y Precauciones</i>), urticaria

Merozen

Meropenem 500 mg y 1 g

Polvo para reconstituir para administración intravenosa

ORIGINAL

Página 12 de 13

	Desconocida	Reacción farmacológica con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, Pustulosis exánтемica aguda generalizada (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea
Trastornos generales y del sitio de administración	Frecuentes	inflamación, dolor
	Poco frecuentes	tromboflebitis, dolor en el sitio de inyección

Población pediátrica

Merozen está autorizado para niños mayores de 3 meses de edad. No hay evidencia alguna de aumento de riesgo en cuanto a alguna reacción adversa farmacológica en niños en base a los limitados datos disponibles. Todos los reportes recibidos fueron consistentes con los eventos observados en la población adulta.

Reporte de reacciones adversas sospechadas

Es importante reportar reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto medicinal. Permite continuar controlando el riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud a reportar toda reacción adversa sospechada.

SOBREDOSIS:

Puede ser posible una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta como se describe en *Posología y modo de administración*. La experiencia postcomercialización limitada indica que, si se producen reacciones adversas tras una sobredosis, éstas son consistentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección *Reacciones adversas*, generalmente son leves en cuanto a gravedad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos.

En individuos con función renal normal, se producirá una rápida eliminación renal.

La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Merozen 500 mg/ 1 g: Envase conteniendo 10 frascos ampolla con polvo para reconstituir.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.

No congelar la solución reconstituida.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

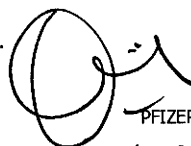
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.638.

País de procedencia: Reino Unido.

Elaborado en: ACS Dobfar SpA, Italia.

Acondicionamiento primario en: Zambon Switzerland Ltd., Suiza.

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.

IF-2019-111709640-APN-DGA#ANMAT

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Página 68 de 133

Merozen
Meropenem 500 mg y 1 g
Polvo para reconstituir para administración intravenosa

ORIGINAL

Página 13 de 13

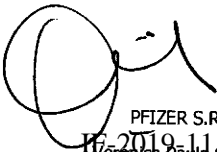
Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca UK Ltd., Cheshire, Reino Unido.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.
Directora Técnica: Farm. Sandra B. Maza

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono 4788 7000

Fecha de última revisión:
LPD: 08/Aug/2019

LLD_Arg_EUSpc_11Sep2018&08Aug2019_v1



PFIZER S.R.L.

IF 2019-111709640-APN-DGA#ANMAT

Co- Directora Técnica

Apoderada Legal

Página 69 de 133



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-110979505 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.17 08:42:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.17 08:42:33 -03:00