República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3588-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-48277688-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-48277688-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

ÇQue por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita nuevos elaboradores acondicionadores secundarios alternativos, el nuevo país de procedencia y la cancelación de plantas elaboradoras para la Especialidad Medicinal denominada MEROZEN / MEROPENEM Forma Farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACION INTRAVENOSA, MEROPENEM TRIHIDRATO 570 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 500 mg) – MEROPENEM TRIHIDRATO 1140 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 1000 mg), aprobado por Certificado N° 44.638.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran referidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64 y el decreto 150/92 (t.o.1993).

Que el producto habrá de importarse alternativamente de SUIZA, siendo dicha especialidad medicinal elaborada alternativamente en ACS DOBFAR SPA, VIALE ADDETTA 4/12, TRIBIANO, MILAN. 1 – 20067, ITALIA y ZAMBON SWITZERLAND LIMITED, VIA INDUSTRIA N. 13, CADEMPINO, 6814, SUIZA (Acondicionadores secundarios alternativos), observándose su consumo en REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE, país que integra el Anexo I del Decreto 150/92.

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

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

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos 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 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEROZEN / MEROPENEM Forma Farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACION INTRAVENOSA, MEROPENEM TRIHIDRATO 570 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 500 mg) – MEROPENEM TRIHIDRATO 1140 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 1000 mg), el nuevo país de procedencia que será: SUIZA, y los nuevos acondicionadores secundarios alternativos, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones; Documento IF-2019-21074678-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo anterior, la cancelación de las plantas elaboradoras según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones; Documento IF-2019-21074678-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante en IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT hoja 18.

ARTICULO 4°.- Acéptese el texto del Anexo de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 44.638 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega dela presente disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EX-2018-48277688-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.24 11:57:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.24 12:01:25 -03'00'

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma PFIZER S.R.L., la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de autorización de Especialidad Medicinal N° 44.638 de acuerdo con los datos que figuran en la tabla al pie, del producto:

Nombre Comercial/Genérico/s: MEROZEN / MEROPENEM

Forma Farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACION INTRAVENOSA, MEROPENEM TRIHIDRATO 570 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 500 mg) - MEROPENEM TRIHIDRATO 1140 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 1000 mg).-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Establecimiento/s elaborador/es	Elaboración a granel: Sumitomo Dainippon Pharma Co. Limited, 2200- Oaza Tsurusaki, Oita City (Oita 870-0106), JAPON.---------- Acs Dobfar SPA, Via Tonale 87, Albanos Alessandro, Bergamo 24061. ITALIA.--------- Elaboración hasta producto terminado: AstraZeneca, 587 Old Baltimore, Pike-Newark (DE) ESTADOS	Elaboración a granel: Sumitomo Dainippon Pharma Co. Limited, 2200- Oaza Tsurusaki, Oita City (Oita 870-0106), JAPON.---------- Acs Dobfar SPA,Viale Addetta 4/12, Tribiano. Milan, 1-20067. ITALIA.---------- Elaboración hasta producto terminado: AstraZeneca, 587 Old

	UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.------- Acondicionamiento primario: Zambon Switzerland LTD, Via Industria N. 13, Cadempino, 6814. SUIZA.---------- Acondicionamiento secundario: Zeneca SPA, Via delle industria 3 – 320040, Camponago. Milan. ITALIA.---------- AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macciesfielfd, Cheshire, SL 2 10 NA. REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE.---------- Schering Argentina SAIC, Monroe 1378. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ARGENTINA.---------- IBC S.A. Gral. Rodríguez n° 4085, Ituzaingó.Provincia de Buenos Aires. ARGENTINA.----------	Baltimore, Pike-Newark (DE) ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.---------- Acondicionamiento primario: Zambon Switzerland LTD, Via Industria N. 13, Cadempino, 6814. SUIZA.---------- Acondicionamiento secundario: AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macciesfielfd, Cheshire, SL 2 10 NA. REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE.---------- Zambon Switzerland LTD, Via Industria N. 13, Cadempino, 6814. SUIZA.----------
País de procedencia	JAPÓN; ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA, REINO UNIDO DE	JAPÓN; ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA, REINO UNIDO DE

	GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE.-	GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE; SUIZA.----------
Cancelación de establecimientos elaboradores		Acs Dobfar SPA, Via Tonale 87, Albanos Alessandro, Bergamo 24061. ITALIA. (Elaborador del granel por cambio de domicilio).----- AstraZeneca, 587 Old Baltimore, Pike-Newark (DE) ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.------ Schering Argentina SAIC, Monroe 1378. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ARGENTINA.-------- IBC S.A. Gral. Rodríguez n° 4085, Ituzaingó. Provincia de Buenos Aires. ARGENTINA.-------- Zeneca SPA, Via delle industria 3 - 320040, Camponago. Milan. ITALIA.----------

El presente Anexo sólo tiene valor probatorio siendo anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2018-48277688-APN-DGA#ANMAT

JFS

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-21074678-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Abril de 2019

Referencia: ANEXO CORREGIDO EX-2018-48277688- PFIZER

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.08 12:21:44 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.08 12:21:48 -03'00'

Pfizer S.R.L.
CUIL 30503518518
Carlos Berg 3669
C1437BEM Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4788-7000
Fax. (5411) 4788-7006

Buenos Aires, Septiembre de 2018

Al Sr. Administrador
de la A.N.M.A.T.
S / D

Ref: Nuevo lugar de acondicionamiento secundario alternativo
Merozen, meropenem (como trihidrato), polvo para reconstituir para administración intravenosa
CERTIFICADO N° 44.638

De nuestra mayor consideración:

Pfizer S.R.L, se dirige al Señor Administrador y por su intermedio a quien corresponda, a efectos de solicitar un nuevo lugar de acondicionamiento secundario alternativo: **Zambon Switzerland Limited**, sito en Via Industria N.13, Cadempino, 6814, Suiza para el producto Merozen, meropenem (como trihidrato) 500 mg y 1000 mg, polvo para reconstituir para administración intravenosa, Certificado N°44.638.

Cabe mencionar que se trata del mismo lugar actualmente aprobado como acondicionador primario del producto de la referencia.

Asimismo, se solicita la corrección/actualización de la dirección del lugar de elaboración alternativo **ACS Dobfar SPA**, que debe decir: Viale Addetta 4/12, Tribiano, Milan, I-20067, Italia, en lugar de Via Tonale 87, Albanos Alessandro, Bergamo 24061 Italia.

A tal fin se adjunta la siguiente documentación:

- Formulario 5.1 NPOA
- Ficha de modificaciones
- Declaración jurada de rótulos y prospecto
- Copia del certificado de habilitación del laboratorio
- Acreditación de los firmantes
- Copia autenticada del certificado del producto
- Evidencia de registro y comercialización del producto en país de Anexo I (Reino Unido), debidamente legalizado por Apostilla y traducido.

Quedando a la espera de una resolución favorable, aprovechamos la oportunidad para saludar al Sr. Administrador con la mayor deferencia.

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ANMAT
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Av. de Mayo 869 (1084)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

C

Nro. de recibo: 0011-01375156
Fecha: 16/08/2018

C.U.I.T: 30-66314099-6
IVA EXENTO - GANANCIAS EXENTO
INGRESOS BRUTOS EXENTO
INST. NAC. DE PREV. SOCIAL
INICIO DE ACT.: 2/1/1994

Razón social: PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA

Nro. CUIT: 30503518518

Domicilio legal: Loreto Virrey 2477 - CP:1426

IVA: Responsable inscripto

Importe total: $9200,00

Son pesos:
nueve mil doscientos con 00/100.-

Conceptos:

2505 - NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO (NPOA) - ESPECIALIDADES MEDICINALES

Total: $9200,00

El presente recibo tiene una vigencia de 90 días corridos.
Vigencia hasta: 14/11/2018
Nro. Operación Interbanking (VEP): 000000845650
Exp.: ----------

Organismo recaudador: ANMAT
Observaciones: Importe transferido a cuenta recaudadora BNA-ANMAT por INTERBANKING

FORMULARIO 5.1

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

NOMBRE DEL PRODUCTO: Merozen

TITULAR: Pfizer SRL

RESERVADO A.N.M.A.T.		ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO	Página
	1.	Datos del solicitante.	
	1.1.	Carácter.	
	1.2.	Datos del titular.	
	2.	Dirección técnica.	
	3.	Representante legal.	
	4.	Datos del producto.	
	4.1.	Datos del titular del certificado.	
	4.2.	Nombre.	
	4.3.	Clasificación farmacológica.	
	4.4.	Aplicación terapéutica.	
	4.5.	Principios activos.	
	4.6.	País de procedencia autorizado.	
	4.7.	País de origen autorizado.	
	4.8.	Nuevo país de procedencia autorizado.	
	4.9.	Nuevo país de origen solicitado..	
	4.10.	Datos del nuevo Laboratorio elaborador solicitado.	
	4.11.	Participación de terceros.(Descripción)	
	4.12.	Participación de terceros.(Contratos)	
	5.	Comprobante del pago de arancel.	
	6.	Acreditación de la personería del Representante legal o Apoderado.	

PFIZER S.R.L
VERONICA P. SIMU
CO-DIRECTORA TEC
APODERADA LEG

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

NOMBRE DEL PRODUCTO: Merozen

TITULAR: Pfizer SRL

RESERVADO A.N.M.A.T.		ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO	Página
		DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR SEGÚN DISPOSICIÓN Nº 262/95. (Ver Cuadro explicativo para los distintos casos. Página siguiente)	
	A	**Declaración jurada de que el contenido de rótulos y prospectos es idéntico al de los actualmente autorizados.**	
	B	**Evidencias de comercialización del producto elaborado en el país origen alternativo. (Estuches y prospectos originales)**	
	C	**Copia autenticada del Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales.**	
	D	**Declaración jurada de que los métodos de elaboración y control, y el período de vida útil son idénticos a los actualmente autorizados.**	
	E	**Aprobación de la planta elaboradora en el país de origen alternativo, por la autoridad sanitaria del país de Anexo I o la Secretaría de Salud de la Argentina.**	
	F	**Copia autenticada del certificado de habilitación como importador.**	
	G	**Método de elaboración.**	
	H	**Métodos de control**	
	I	**Estudio de estabilidad.**	
	J	**Copia autenticada del certificado de habilitación del Establecimiento.**	
	K	**Evidencias de comercialización en por lo menos un país del Anexo I del producto elaborado en el país de origen alternativo.**	
	L	**Copia autenticada y consularizada del certificado de país de origen.**	

2

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

REQUERIMIENTOS DE ORDEN LEGAL EN LA PRESENTACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

1) CONTRATO.

Contrato o nota suscripta por las partes, con certificación de firmas y autenticadas o con acreditación de la personería de los intervinientes y las copias autenticadas. Debe figurar explícitamente la etapa de la elaboración y/o control de calidad en la que interviene.

2) FORMA EN QUE LOS ADMINISTRADOS DEBERÁN ACREDITAR LA PERSONERÍA.

Sociedad Anónima y Cooperativa:

a) Estatuto Social, cuyo objeto la faculte para el acto que pretende realizar.

b) Acta de Designación de Autoridades, que acredite el cargo del firmante de la solicitud.

Sociedad de Responsabilidad Limitada y Sociedad en Comandita por Acciones:

a) Estatuto Social, cuyo objeto social la faculte para el acto que pretende realizar; y de donde surge la personería del firmante de la solicitud.

Sociedad de Hecho:

a) La presentación deberá ser suscripta por todos los socios o por apoderado de los mismos, acreditando su identidad.

Personas Individuales:

Deberán suscribir en forma individual la presentación, acreditando su identidad.

Apoderados:

Toda persona física o jurídica puede ser representada por el apoderado, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: Poder otorgado ante Escribano Público o de alguna de las formas previstas por los art. 31, 32 y 33 del Decreto 1759/72 (modificado por el 1833/91), reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos, declarando el apoderado que el mismo se encuentra vigente y donde conste las facultades del poderdante para otorgar el mando.

3) REQUISITOS DE LOS DOCUMENTOS AGREGADOS.

a) Todos los documentos que se presenten, deberán presentarse en idioma castellano o traducidos por Traductor Público Nacional, debidamente legalizados por el Colegio de Traductores.

b) Los documentos de origen extranjero, deberán ser legalizados por el Cónsul argentino y por el Ministerio de Relaciones Exteriores, salvo cuando provienen de países signatarios de la Convención de la Haya, identificados por la correspondiente apostilla (Ley 23.458).

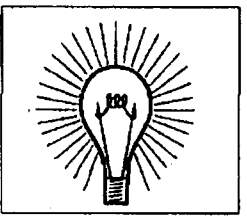
c) Los documentos deberán estar legalizados y acreditarse la personería de todos los contratantes certificadas sus firmas.

4) TODOS LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS PRECEDENTEMENTE DEBERÁN SER PRESENTADOS EN ORIGINAL O COPIA DEBIDAMENTE AUTENTICADA.

3

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

CUADRO EXPLICATIVO PARA LOS CASOS POSIBLES CORRESPONDIENTES AL FORMULARIO 5.1. (DISPOSICIÓN 262/95)

DISP. 262/95	DE	A	ENCUADRE ACTUAL	ENCUADRE SOLICITADO	DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR ITEMS DEL ÍNDICE:
ART. 1°	ANEXO II	ANEXO I	2.2	2.3	A, C, K
	ANEXO I	ANEXO I	2.3	2.3	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO I	2.6	2.3	
ART. 2°	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.2	A, B, C, D, E
	ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 4°	ANEXO II (art. 5°)	ANEXO II (art. 5°)	2.5	2.5	A, C, D, E
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II (art. 5°)	2.6	2.5	
	ANEXO II (art. 3° inc. e)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.2	2.6	
	ANEXO II (art. 5°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.5	2.6	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 5°	ANEXO II (art. 3° inc. e)	ARGENTINA (art. 3°)	2.2	2.1	A, C, D, J
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 3°)	2.6	2.1	
	ANEXO II (art. 5°)	ARGENTINA (art. 5°)	2.5	2.4	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 5°)	2.6	2.4	
ART. 7°	ARGENTINA (art. 3°)	ANEXO I (art. 4°)	2.1	2.3	A, C, F, K
ART. 8°	ARGENTINA	ANEXO II (art. 3° inc. e)	2.1	2.2	A, C, D, E, F, L
	ARGENTINA (art. 5°)	ANEXO II (art. 5°)	2.4	2.5	
	ARGENTINA (art. 3°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.1	2.6	
	ARGENTINA (art. 5°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.4	2.6	

SE PODRÁ SOLICITAR EN EL MISMO FORMULARIO MAS DE UN NUEVO PAÍS DE ORIGEN (HASTA TRES), DEBIÉNDOSE EN CADA CASO PAGAR EL ARANCEL Y PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN CORRESPONDIENTE.

4

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

OBJETO: Solicitud de autorización para importar una especialidad medicinal de un país de origen alternativo al que figura inscripto en el Registro.

CORRESPONDE A LA DISPOSICIÓN Nº 262/95

1. DATOS DEL SOLICITANTE.

1.1. Carácter (Laboratorio, farmacia, droguería, Organismo público de salud, Obra Social, representante de empresa extranjera).

Laboratorio de especialidades medicinales

1.2. Datos del titular:

1.2.1. Nombre: Pfizer SRL

1.2.2. Número de legajo: 6469

1.2.3. Número de expediente de habilitación: 1-47-5206-16-8

1.2.4. Domicilio legal: Carlos Berg N°3669

1.2.4.1. Dirección: **Provincia:** Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Calle y número: Carlos Berg N°3669

Localidad: Ciudad Autónoma de Buenos Aires **Código Postal:** C1437BEM

1.2.4.2. Teléfono: (5411) 4788 7000 **Fax:** (5411) 4788 7006

2. DIRECCIÓN TÉCNICA.

2.1. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Dirección Técnica:

2.1.1. Apellido y nombre: Maza, Sandra Beatriz

2.1.2. Documento de Identidad Nº: 17.327.058

2.1.3. Número de matrícula: M.N. Nº 11.278

2.1.4. Expediente de autorización Nº: 1-47-20488-13-9

2.2. Datos del profecional farmacéutico a cargo de la Codirección Técnica:

2.2.1. Apellido y nombre: Simunic, Verónica Paula

2.2.2. Documento de Identidad Nº: 23.257.213

2.2.3. Número de matrícula: M.N. Nº 19.178

2.2.4. Expediente de autorización Nº:

3. REPRESENTANTE LEGAL (Apoderado).

3.1. Apellido y nombre: Simunic, Verónica Paula

3.2. Expediente de autorización Nº:

3.3. Documento de Identidad Nº: 23.257.213

5

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TEC
APODERADA LEY

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

4. DATOS DEL PRODUCTO.

4.1. Datos del titular del certificado:

4.1.1. Nombre: Pfizer SRL

4.1.2. Domicilio legal: Carlos Berg N°3669

4.1.3. Dirección: **País:** Argentina

Calle y número: Carlos Berg N°3669

Localidad: Ciudad Autónoma de Buenos Aires **Código Postal:** C1437BEM

Teléfono: (5411) 4788 7000 **Fax:** (5411) 4788 7006

4.2. Nombre: Merozen

4.2.1. Comercial o de marca: Merozen

4.2.2. Genérico: Meropenem, polvo para reconstituir para administración intravenosa

4.3. Clasificación farmacológica: Antibacteriano para uso sistémico, carbapenemes

4.4. Código ATC (aplicación terapéutica): J01D | H02

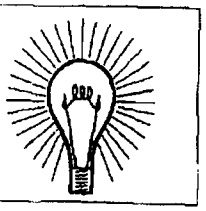
4.5. Principios activos:

4.5.1. Nombre genérico:	4.5.2. Concentración:	4.5.3. Código OPS:
Meropenem trihidrato	570 mg	
Meropenem trihidrato	1140 mg	

6

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNI
APODERADA

Hoja Adicional de Firmas Nº 2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

4.6. País de procedencia autorizado:	Italia, Estados Unidos, Reino Unido
4.7. País de origen autorizado:	Japón, Estados Unidos, Suiza (acondic 1°), Reino Unido (acondic 2°)
4.8. Nuevo país de procedencia solicitado:	Italia, Estados Unidos, Reino Unido, Suiza
4.9. Nuevo país de origen solicitado:	Japón, Estados Unidos, Italia, Suiza (acondic 1° y 2°)
4.10. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	
4.10.1. País de origen:	Suiza - Etapa: Acondicionamiento secundario: Zambon Switzerland Limited
4.10.2. Dirección: País:	Suiza
Calle y número:	Via Industria N.13
Localidad:	Cadempino
Código Postal:	6814
Teléfono:	
Fax:	
4.8'. Nuevo país de procedencia solicitado:	
4.9'. Nuevo país de origen solicitado:	
4.10'. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	
4.10.1'. País de origen:	
4.10.2'. Dirección: País:	
Calle y número:	
Localidad:	
Código Postal:	
Teléfono:	
Fax:	
4.8''. Nuevo país de procedencia solicitado:	
4.9''. Nuevo país de origen solicitado:	
4.10''. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	
4.10.1''. País de origen:	
4.10.2''. Dirección: País:	
Calle y número:	
Localidad:	
Código Postal:	
Teléfono:	
Fax:	

7

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNICH
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

4.11. Participación de terceros.

4.11.1. Empresas participantes en la preparación del medicamento hasta el granel (1):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

(1): Indicar separadamente etapas mecánicas y procesos intermedios

8

PFIZER 2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

4.11.2. Control analítico del granel (2):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

(2): Indicar separadamente métodos especializados

4.11.3. Fraccionamiento y envasado:

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

9

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMON
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	FORMULARIO Nº 5.1	

Etapa B:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

4.11.4. Control del producto terminado (3):

Etapa A:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

Etapa B:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

(3): Indicar separadamente métodos especializados

10

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

FICHA DE MODIFICACIONES

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

FICHA DE MODIFICACIONES

Modificación de la especialidad: **MEROZEN, meropenem, polvo para reconstituir para administración intravenosa**

Laboratorio: **Pfizer S.R.L.** Certificado Nº: **44.638**

MODIFICACION DE	APROBACION ANTERIOR	MODIFICACIONES
Nombre	**MEROZEN**	SIN MODIFICACIONES
Forma farmacéutica	Polvo para reconstituir para administración intravenosa	SIN MODIFICACIONES
Concentraciones	500 mg y 1000 mg	SIN MODIFICACIONES
Presentaciones	MEROZEN 500 mg: Envases conteniendo 1 y 10 frascos ampolla. MEROZEN 1000 mg: Envases conteniendo 1 y 10 frascos ampolla.	SIN MODIFICACIONES
Elaboración	*Elaboración granel:* - Sumitomo Dainippon Pharma Co. Limited, 2200 - Oaza Tsurusaki, Oita City (Oita 870 - 0106), Japón. *Elaboración granel (alternativa):* -ACS Dobfar SPA, Via Tonale 87, Albanos Alessandro, Bergamo 24061 Italia. *Elaboración producto terminado (alternativa):* - Astrazeneca, 587 Old Baltimore, Pike-Newark (DE), Estados Unidos. *Acondicionamiento primario:* - Zambon Switzerland LTD, Suiza. *Acondicionamiento secundario:* - Zeneca SPA, Via delle industrie, 3-20040, Caponago, Milan, Italia. *Acondicionamientos secundarios (alternativos):* - Astrazeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 2 NA, Reino Unido. - Schering Argentina SAIC, Argentina - I.B.C. SA, Argentina	*Elaboración granel:* - Sumitomo Dainippon Pharma Co. Limited, 2200 - Oaza Tsurusaki, Oita City (Oita 870 - 0106), Japón. *Elaboración granel (alternativa):* -ACS Dobfar SPA, **Viale Addetta 4/12, Tribiano, Milan, I-20067, Italia.** *Elaboración producto terminado (alternativa):* - Astrazeneca, 587 Old Baltimore, Pike-Newark (DE), Estados Unidos. *Acondicionamiento primario:* - Zambon Switzerland Limited, **Via Industria N.13, Cadempino, 6814, Suiza.** *Acondicionamiento secundario:* - Zeneca SPA, Via delle industrie, 3-20040, Caponago, Milan, Italia. *Acondicionamientos secundarios (alternativos):* - Astrazeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 2 NA, Reino Unido. - Schering Argentina SAIC, Argentina - I.B.C. SA, Argentina **- Zambon Switzerland Limited, Via Industria N.13, Cadempino, 6814, Suiza.**
Procedencia	Reino Unido	SIN MODIFICACIONES
Vida útil	48 meses	SIN MODIFICACIONES

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA

Condición de venta	Venta bajo receta archivada	SIN MODIFICACIONES
Categoría	Especialidad medicinal	SIN MODIFICACIONES
Titular	Pfizer SRL	SIN MODIFICACIONES

FORMULA APROBADA	FORMULA PROPUESTA
MEROZEN 500 mg - Cada frasco ampolla contiene: Meropenem trihidrato: 570 mg (equivalente a meropenem anhidro 500 mg); Carbonato de sodio anhidro: 104 mg. MEROZEN 1000 mg - Cada frasco ampolla contiene: Meropenem trihidrato: 1140 mg (equivalente a meropenem anhidro 1000 mg); Carbonato de sodio anhidro: 208 mg.	SIN MODIFICACIONES

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

DECLARACION JURADA

DECLARACIÓN JURADA DE RÓTULOS Y PROSPECTOS

Por la presente dejamos expresa constancia que los textos de Rótulos y Prospecto son los aprobados oportunamente y permanecerán sin cambios.

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

HABILITACION DEL ESTABLECIMIENTO

República Argentina

MINISTERIO DE SALUD

SECRETARÍA DE POLÍTICAS, REGULACIÓN E INSTITUTOS

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO

Certifícase que el establecimiento **PFIZER S.R.L.**, ha sido habilitado como **ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CÁPSULAS, GRAGEAS, POLVOS Y GRANULADOS, EN TODOS LOS CASOS NO ESTÉRILES Y SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES. ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN BLISTERS, SOBRES Y FRASCOS DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. IMPORTADOR DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL, COSMÉTICOS Y PERFUMES** (Edificio I), con planta sita en las calles Carlos Berg Nº 3635/50/69/71, Ferré Nº 2342/40/50 y Rivera Indarte Nº 3718/24, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; **ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES BAJO LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE CÁPSULAS BLANDAS, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES** (Edificio II), con planta sita en las calles Carlos Berg Nº 3628/38/40/42 y Ferré Nº 2286, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; **DEPÓSITO DE PRODUCTO TERMINADO Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO** (Edificio III), sito en la Calle De la Costa s/n (Mercado Central), Localidad de Tapiales, Provincia de Buenos Aires; **DEPÓSITO DE PRODUCTO TERMINADO** (Edificio IV), sito en las calles Mariano Acosta Nº 2350/70/90, Castañares Nº 3222/28/90 y Portela Nº 2331/61, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Todas las instalaciones funcionan en forma conjunta (NUEVA ESTRUCTURA); encontrándose inscripto en el registro de esta **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.-**

EX-2018-87032424-APN-DNPM#ANMAT

Expediente N° 1-47-5206-16-8.- **Disposición N° 7321/17.-** **Legajo N° 6469.-**

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 10 de julio de 2017.-

Lic. Roberto Daniel SIERRAS
Director
DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA
ANMAT

ACREDITACION DE FIRMANTES

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6273

BUENOS AIRES, 26 OCT 2012

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-015593-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones se comunica a esta Administración Nacional la Fusión por Absorción de la firma WYETH S.A. (Sociedad Absorbida) por la firma PFIZER S.R.L. (Sociedad Absorbente), titular de las Especialidades Medicinales detalladas en los Anexo I y Productos Cosméticos mencionados en el Anexo II.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6273

Que el Departamento de Registro ha tomado la intervención de su competencia en los términos de la Circular ANMAT Nº 01/04.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Tómese conocimiento de la Fusión por Absorción de la firma WYETH S.A. (Sociedad Absorbida) por la firma PFIZER S.R.L. (Sociedad Absorbente), titular de las Especialidades Medicinales detalladas en los Anexo I y Anexo II de Autorización de Modificaciones y los Productos Cosméticos mencionados en el Anexo III.

ARTICULO 2º.-. Cancélese el Certificado de Habilitación de Establecimiento otorgado a favor de la firma WYETH S.A. (Sociedad Absorbida), el que deberá ser presentado en el término de TREINTA (30) días ante el Departamento de Registro acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6273

ARTICULO 3°.- Limítese la Dirección Técnica de la firma WYETH S.A. (Sociedad Absorbida) ejercida por la Farmacéutica VERÓNICA PAULA SIMUNIC (M. N. Nº 19178).

ARTICULO 4°.- La Dirección Técnica de la firma PFIZER S.R.L. continuará siendo ejercida por la Farmacéutica SANDRA BEATRIZ MAZA (M. N. Nº 11278).

ARTICULO 5°.- Desígnese Co- Director Técnico de la firma PFIZER S.R.L. al Farmacéutico RUBÉN MARCELO TRAINO (Matricula Nacional Nº 12.163) conjuntamente con la Farmacéutica VERÓNICA PAULA SIMUNIC (M. N. Nº 19178).

ARTICULO 6°.- Extiéndase el Certificado de Habilitación de Establecimiento a la firma PFIZER S.R.L. en los mismos términos que el otorgado a la firma WYETH S.A., por Disposición ANMAT Nº 7.421/10.

ARTICULO 7º. – La presente Disposición ANMAT es constancia suficiente de la Fusión por Absorción del titular de los productos cosméticos admitidos que son mencionados en el Anexo II de la presente Disposición.

ARTICULO 8º. – Practíquense las atestaciones correspondientes en los Certificados de Especialidades Medicinales detallados en el Anexo I, cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6273

ARTICULO 9º.- Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición; cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-47-000-015593-11-7

DISPOSICIÓN Nº:

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

CC

6273

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL - REPÚBLICA ARGENTINA

ANA KARINA LAUTZ · MAT. 4724 · ESCRIBANA

N 008895367

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
080221 086542
21/02/2008 $20.00 12:15:52

FOLIO 1164. PRIMERA COPIA. PODER ESPECIAL. Otorgado por "PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA" a favor de las Doctoras Sandra Beatriz MAZA y Verónica Paula SIMUNIC. ESCRITURA NÚMERO CIENTO CUARENTA Y UNO. En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a los veinte días del mes de Febrero del año dos mil ocho, ante mí, Escribana Autorizante, **COMPARECE:** El señor **Jesús Alberto LORETO GONZÁLEZ**, quien manifiesta ser venezolano, mayor de edad, casado, titular del Pasaporte de la República Bolivariana de Venezuela número 3.799.190, domiciliado legalmente en la calle Virrey Loreto 2477, Capital Federal, persona de mi conocimiento doy fe. **INTERVIENE** en su calidad de Gerente General de la Sociedad que gira en esta Ciudad bajo la denominación de **"PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA"**, antes denominada "Pfizer Sociedad Anónima Comercial Industrial", con domicilio legal en la calle Virrey Loreto número 2477, Capital Federal, acreditando el compareciente la existencia legal de la Sociedad que representa, y el carácter que invoca, con la documentación habilitante que relaciono al final de la presente escritura, que asegura se encuentra vigente y lo faculta para este otorgamiento. Y en el carácter en que concurre el compareciente **EXPONE: (I)** Que en ejercicio de la representación invocada, viene por la presente escritura a otorgar **PODER ESPECIAL** a favor de las **Doctoras Sandra Beatriz MAZA,** titular del **Documento Nacional de Identidad** número **17.327.058,** y **Verónica Paula SIMUNIC,** titular del **Documento Nacional de Identidad** número **23.257.213,** para que actuando en forma indistinta y bajo su sola firma, represente a **"PFIZER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA"**, entiendan e intervengan, en todos los asuntos administrativos en que la Sociedad poderdante tenga interés o sea parte, y en particular en los relativos al registro de productos medicinales y veterinarios, ante

todas las autoridades nacionales, provinciales y municipales, Ministerios, Secretarías, direcciones generales, institutos y demás entidades y reparticiones que de ellos dependan, y en especial los Ministerios de Salud y Ambiente de la Nación y los Ministerios de Salud de todas las Provincias, como así también ante la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), pudiendo realizar todos los actos, gestiones y trámites que resulten necesarios, presentar solicitudes, formularios, escritos, documentos y todo género de pruebas, iniciar, activar, proseguir y dar de baja expedientes, notificarse de resoluciones, formular pedidos de aclaraciones y reconsideraciones, y practicar todo acto conducente al mejor desempeño de este mandato, inclusive el de abonar y percibir sumas de dinero relacionadas con los trámites que realice. **[II]** Por último el compareciente deja constancia: **a)** Que el presente mandato tendrá vigencia a partir del día de la fecha y hasta tanto no sea revocado por la sociedad. **b)** Que la intervención de la Sociedad mandante, por sí o por intermedio de otros mandatarios apoderados al efecto, en los trámites encomendados no revocará ni limitará el apoderamiento, mientras no los sea en forma expresa. Asimismo me solicita expida primera copia de la presente, a sus efectos. **ATESTACIONES DE LA AUTORIZANTE. REPRESENTACION DEL COMPARECIENTE**: El señor Jesús Alberto Loreto González, acredita la existencia legal de la Sociedad que representa, el carácter y facultades invocados, con la siguiente documentación habilitante: **(1°)** Con los Estatutos Sociales aprobados por Decreto del Poder Ejecutivo Nacional de fecha 26 de diciembre de 1955, protocolizados por escritura pública de fecha 24 de enero de 1956, pasada al folio 49 del Registro de Contratos Públicos N° 152 de Capital Federal, e inscriptos en el Registro de Público de Comercio con fecha 6 de abril de ese mismo año, bajo el número 374, al folio 114 del Libro 50, Tomo A de

Estatutos Nacionales; **(2°)** Con la Reforma de Estatutos aprobada por Decreto del Poder Ejecutivo Nacional de fecha 4 de agosto de 1958, protocolizada por escritura pública de fecha 8 de septiembre de 1958, pasada al folio 1190, del Registro de Contratos Públicos ya citado, inscripto su testimonio en el Registro respectivo con fecha 1° de Octubre de 1958, bajo el número 2165, al folio 227, del Libro 51, Tomo A, de Estatutos Nacionales; **(3°)** Con la Reforma de Estatutos aprobada por Resolución del Ministerio de Educación y Justicia de fecha 6 de agosto de 1963, protocolizada por escritura pública de fecha 19 de septiembre de 1963, pasada al folio 8300, del Registro de Contratos Públicos N° 119, de Capital Federal, inscripto su testimonio en el Registro respectivo con fecha 25 de octubre de 1963, bajo el número 1887, al folio 140 del Libro 58, Tomo A, de Estatutos Nacionales; **(4°)** Con la Reforma de Estatutos aprobada por Resolución del Ministerio del Interior con fecha 11 de octubre de 1966, protocolizada por escritura pública de fecha 3 de noviembre de 1966, pasada al folio 2655, del Registro citado precedentemente, inscripto su testimonio en el Registro respectivo con fecha 1° de diciembre de 1966, bajo el número 3216, al folio 381, del Libro 62, Tomo A., de Estatutos Nacionales; **(5°)** Con la escritura de Reforma de Estatutos y Adecuación de los mismos a la Ley 19.550, de fecha 13 de mayo de 1982, pasada al folio 756, del mismo Registro, inscripto su testimonio en el Registro respectivo con fecha 23 de septiembre de 1982, bajo el número 6249, del Libro 96, Tomo A., de Estatutos de Sociedades Anónimas Nacionales; **(6°)** Con la escritura de Reforma de Estatutos otorgada con fecha 15 de agosto de 1985, pasada al folio 557, ante mí, en este mismo Registro, a la que me remito, que en testimonio se inscribió en el Registro respectivo con fecha 15 de mayo de 1986, bajo el número 2836 del Libro 102, Tomo A. de Sociedades Anónimas; **(7°)** Con la escritura de Reforma de Estatutos de fecha 30 de diciembre

N 008895368

de 1992, pasada al folio 3424 de este Registro, a la que me remito, inscripta en el Registro respectivo el 16 de febrero de 1993, bajo el número 1029, folio 112, tomo A de S.A.; **(8°)** Con la escritura de reforma de Estatutos de fecha 7 de junio de 1993, pasada ante mí al folio 909 de este Registro, a la que me remito, inscripta en testimonio en el Registro respectivo el 3 de septiembre de 1993, bajo el número 8355, del libro 113, tomo A de S.A.; **(9°)** Con la escritura de protocolización de acta de cambio de domicilio, pasada con fecha 13 de julio de 1993, al folio 1298 de este Registro, a la que me remito, inscripta en el Registro respectivo con fecha 13 de agosto de 1993, bajo el número 7520, Libro 113, Tomo A de Sociedades Anónimas; **(10°)** Con la escritura de protocolización del Acta de Asamblea General Extraordinaria de accionistas celebrada por la Sociedad con fecha 23 de Septiembre de 1998 que aprobó la transformación de la Sociedad en Sociedad de Responsabilidad Limitada, suscripta con el número 693 con fecha 9 de Octubre de 1998, al folio 5747 de este Registro, a la que me remito, que en testimonio se inscribió en el Registro respectivo con fecha 27 de Noviembre de 1998 bajo el número 9923 del Libro 109 de S.R.L. **(11°)** Con el acta de la reunión Extraordinaria de socios celebrada el 19 de Septiembre de 2002, inscripta en Inspección General de Justicia con fecha 31 de Octubre de 2002, bajo el número 6540 Libro 117 Tomo S.R.L. **(12°)** Con la escritura de protocolización del Convenio definitivo de Fusión celebrado por la Sociedad, en calidad de (absorbente) y Pharmacia Argentina S.A. (absorbida), Reforma y Texto ordenado de Estatutos de la Sociedad otorgada con fecha 11 de agosto de 2005, con el número 331, al folio 1572 de este Registro, inscripta en el Registro respectivo con fecha 3 de Octubre de 2005, bajo el número 7364, Libro 123, Tomo de S.R.L. **(13°)** Con el Acta de Reunión Ordinaria de Socios de fecha 1° de diciembre de 2006, labrada a fojas 345 y 346, del Libro de Actas de

N 008895369

la Sociedad, de la cual surge el **carácter de Gerente General de la Sociedad** invocado por el compareciente.- La documentación relacionada en los apartados (1°) a (5°) inclusive, obra agregada al folio 936 de este mismo Registro, protocolo del año 1984. La relacionada en el apartado 11° obra agregada al folio 1026 de este Registro, protocolo del año 2003, la relacionada en el apartado 13°, obra agregada al folio 384 de este Registro protocolo del año 2007.- **LEIDA y RATIFICADA** por el compareciente la presente escritura, firma por ante mí, doy fe. Hay una firma: **Jesús Alberto LORETO GONZALEZ.** Hay un sello. Ante mi: **ANA KARINA LAUTZ. CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mi, al **Folio 1164** del Registro de Contratos Públicos 324 de mi adscripción. **PARA LA SOCIEDAD PODERDANTE** expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres sellos de actuación notarial numerados correlativamente con los números N 008895367 al presente, que firmo y sello en el lugar y fecha de su otorgamiento.

ANA KARINA LAUTZ
MAT. 4324
ESCRIBANA

L 008079067

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ANA KARINA LAUTZ obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 080221086542/C La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Jueves 21 de Febrero de 2008

ESC. MARIA EVELINA MASSA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

Copia certificada en foja de actuación notarial N° 00725650?
Buenos Aires 21-02-08

ANA KARINA LAUTZ
MAT 4724
ESCRIBANA

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CAMARA DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

T 007256507

Buenos Aires, 21 de febrero de 2008

En mi carácter de Escribano Adscripta al Registro Nº 324 de Capital Federal

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en 4 (cuatro)

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Corresponde a la escritura número 141 de fecha 20/02/08 pasada al folio 1164 del Registro 324 de Capital Federal. Poder Especial otorgado por "Pfizer Sociedad de Responsabilidad Limitada" a favor de la Dra Sandra Maza y otra. Se expide a solicitud de la Sociedad para ser presentado ante quien corresponda. Conste.---

ANA KARINA LAURIA
MAT 4724
ESCRIBANA

CERTIFICADO DE PRODUCTO

Ministerio de Salud y Acción Social
Secretaría de Políticas de Salud
y Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

CERTIFICADO AUTORIZACIÓN Y VENTA DE ESPECIALIDAD MEDICINAL

1) Expte. Nº:1-47-1307-95-1

2) Autorízase a la firma Zeneca S.A.C.I. 3)representante en la Argentina de la firma Zeneca Limited 4) la venta BAJO RECETA ARCHIVADA 5) del producto de fabricación Inglesa 6) denominado MEROZEN / MEROPENEM. Inyectable intramuscular por 500 mg, e Inyectable endovenosa por 500 y 1.000 mg 7) en envases conteniendo: Un Frasco Ampolla.8) al que se le asigna la categoría de ESPECIALIDAD MEDICINAL por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley Nº 16463 su Decreto Reglamentario 9763/64 y Decreto 150/92.9) Domicilio de fabricación del producto: Sumitomo Pharmaceuticals Company Ltd. - Osaka Japón, el llenado de viales es realizado por Inpharzam Industria Suiza y ensamblado y colocados en estuche blanco en Italia. El control de calidad de las partidas importadas se efectuara en Zeneca S.A.C.I., con domicilio en Ruta 11, Km 25 - san Lorenzo - Santa Fe. Período de vida útil: VEINTICUATRO (24) MESES, a partir de la fecha de elaboración. En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos, será referido su expendio

//..

MAE

..//

en la siguiente forma: 10) ESPECIALIDAD MEDICINAL autorizada por la Secretaría de Salud 11) CERTIFICADO Nº 44638 12) condición de expendio BAJO RECETA ARCHIVADA, con exclusión absoluta de cualquier otra leyenda.13) La vigencia del certificado es VALIDA POR CINCO(5) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA EN QUE ES ACORDADO (ARTICULO 7º LEY 16463)

14) Buenos Aires, 26 OCT 1995

MAE

Firma y sello

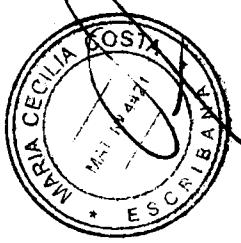
DR. PABLO M. BAZERQUE
DIRECTOR NACIONAL
ADM. NAC. DE MEDICAMENTOS
ALIMENTOS Y TEC. MEDICA

--------CONSTE que el producto de referencia tiene un período de vida útil de TREINTA Y SEIS (36) meses.----------

EXPEDIENTE Nº 1-47- 359/96-7 Disposición Nº 1248/96 del 19-03-96-
Buenos Aires, 28 de marzo de 1996.-

jr

DRA. ESTELA R. GIMENEZ
SUBDIRECTORA
ADM. NAC. DE MEDICAMENTOS
ALIMENTOS Y TEC. MEDICA


MARIA CECILIA COSTA
ESCRIBANA

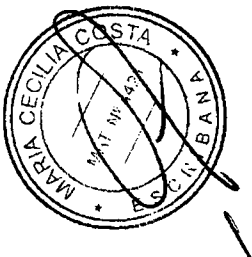
Ministerio de Salud y Acción Social
Secretaría de Política y
Regulación de Salud
A.N.M.A.T.

-----CONSTE que la presente foja corre agregada al CERTIFICADO N° 44.638, correpondiente al producto MEROZEN.----------

---CONSTE que se autoriza a cambiar el laboratorio acondicionador del producto de referencia, el que en lo sucesivo se acondicionará en calle Monroe 1378 - Capital Federal - (SCHERING ARGENTINA S.A.I.C).----------
Expte. 1-47-13.653-97-4.---------Disp. 0882/98.---Bs.As.20 de agosto de 1998.--
mem.

------CONSTE que se autoriza a la firma ZENECA S.A. a importar la especialidad medicinal denominada MEROZEN/MEROPENEM,Certificado N° 44.638 la que será importada por ZENECA S.P.A.,sito en Via delle Industrie,3-20040,Caponago,Milano,Italia.-
El depósito y el control de calidad de los mencionados productos estará a cargo de Schering Argentina S.A., sito en Monroe 1378,Capital Federal.- ----------
EXP.N°:5471/99-1 - ----------DISP.N°:6931/99 del 9-12-99.- ----------
BUENOS AIRES, 26 de Enero del 2000.-
F.Q.

MARIA CECILIA COSTA
MAT. Nº 1421
ESCRIBANA



Conste que el producto de referencia serà propiedad de

ASTRAZENECA S.A.

Expte. N° [illegible]44/99 [illegible]

Buenos Aires, 08 de enero de 2001

pp

Dr. OSVALDO D. FORTE
JEFE
DEPARTAMENTO DE REGISTRO
A.N.M.A.T.

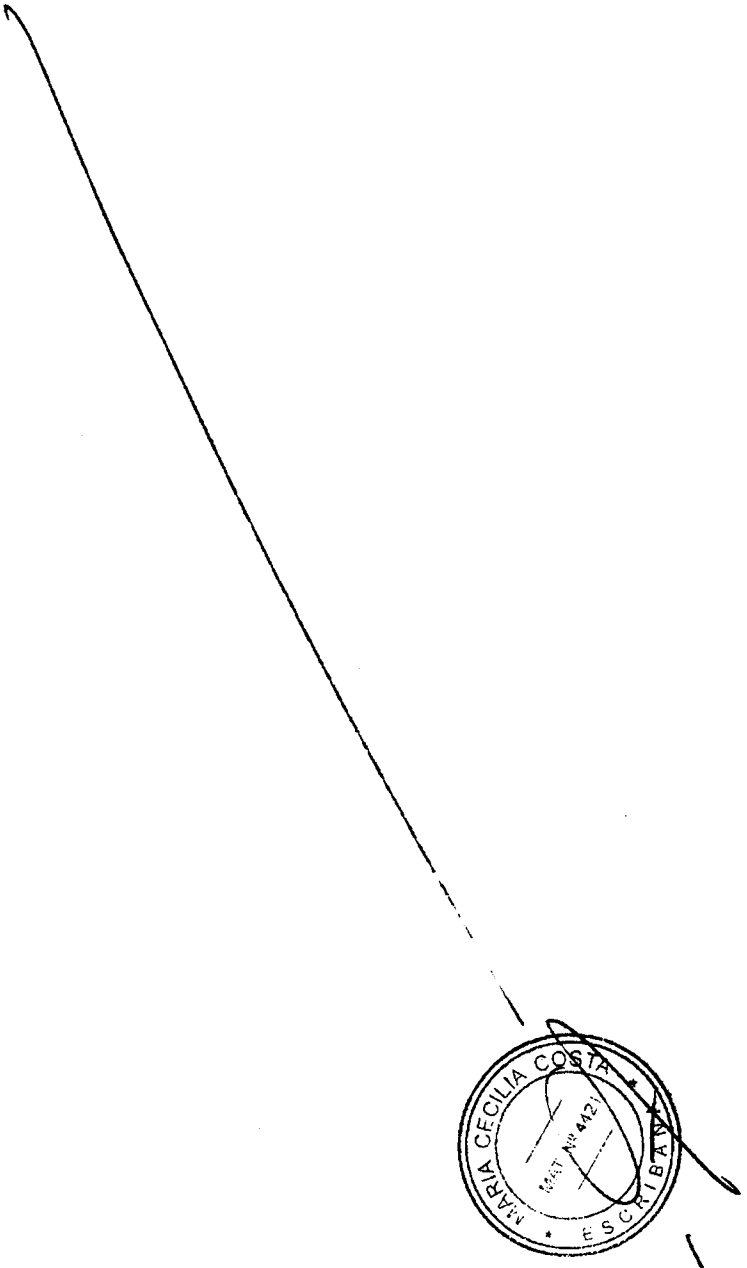
REINSCRIPCION - LEY N° 16463/64 (ART. 7°)
SECRETARIA DE SALUD
ANMAT
VIGENTE HASTA: 26-10-2005
DISPOSICION N° 8055
FECHA: 29-12-00
EXP.
BS. AS. 1-47-8888-00-1
31-01-01

FIRMA RESPONSABLE

Dra. DANIELA CAVALAGLIO
FARMACEUTICA
DEPARTAMENTO DE REGISTRO
A.N.M.A.T.

-----CONSTE que se autoriza a la firma ASTRAZENECA a cambiar en forma alternativa el pais de origen de la especialidad medicinal denominada MEROZEN/MEROPENEM, en la forma farmaceutica y concentraciones:INYECTABLE ENDOVENOSO 500 mg - 1 g, la que en lo sucesivo sera importada de ESTADOS UNIDOS, como nuevo pais de origen alternativo, y elaborada en ASTRAZENECA ,587 OLD BALTIMORE, PIKE - NEWARK (DE) ESTADOS UNIDOS,siendo su periodo de vida util, envases y condicion de venta los autorizados oportunamente.- Los textos de rotulos y prospectos no se modificaran.- El control de calidad de las partidas importadas se efectuara en ASTRAZENECA S.A. ARGERICH 536,HAEDO, BUENOS AIRES.- ----------
EXP.N:1-47-4249/01-9 - ----------DISP.N:5594/01 del 15-10-01.- ----------
BUENOS AIRES, 15 de Noviembre del 2001.-
F.Q.

Dr. OSVALDO D. FORTE
JEFE
DEPARTAMENTO DE REGISTRO
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

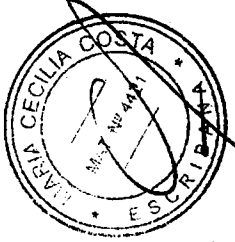
-------CONSTE que la foja que corre agregada corresponde al **CERTIFICADO Nº 44.638 (hoja 3)**, correspondiente al producto denominado MEROZEN / MEROPENEM - Inyec. i/m - e/v.----------

---REGÍSTRESE **el cambio de razón social** de la firma titular extranjera ZENECA LTD, propietaria del producto de referencia, la que en adelante se denominará **ASTRAZENECA UK LIMITED** con domicilio en 15 STANHOPE GATE, LONDRES, GRAN BRETAÑA, (R.U).----------
Expte. 3822-02-2.----------Disp. 93/03.----------Bs. As. 03-04-2003.--------
mem.

Bioq. JORGE A. LLAURÓ
Subrrogante Dpto. REGISTRO
ANMAT

---AUTORIZASE a la firma ASTRAZENECA SA para el producto denominado MEROZEN IV 500 mg y 1 mg / MEROPENEM TRIHIDRATO (equivalente a 500 mg de MEROPENEM) 570 mg (INYECTABLE) / MEROPENEM TRIHIDRATO / (equivalente a 1000 mg de MEROPENEM) 1140 mg (INYECTABLE), el nuevo periodo de vida util: CUARENTA Y OCHO (48) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA HASTA 30 grados centigrados - NO CONGELAR.---------
Expte. 2953-05-4.---------Disp. 2680/05.-------Bs. As. 29-09-05.-
mem.

Dra. Silvia Boni
Subrogante
Departamento de Registro
A.N.M.A.T.



REINSCRIPCION - LEY Nº 16.463, 64 (ART. 7º)
SECRETARIA DE SALUD
ANMAT
VIGENTE HASTA: 26-10-2010
DISPOSICION Nº 3051
FECHA: 30-05-06
EXP. 1-47-18552-05-4
BS. AS.

FIRMA RESPONSABLE

10 JUL 2008

Dra. Silvia Boni
Jefa Del Departamento
Registro
A.N.M.A.T

---**TÓMESE conocimiento del cambio de razón social de la firma INPHARZAM SA (SUIZA)**, actual acondicionador del producto MEROZEN / MEROPENEM TRIHIDRATO – MEROZEN IV 500 MG y 1 MG / MEROPENEM TRIHIDRATO (equivalente a 500 MG de MEROPENEM), 570 MG (INYECTABLE) / MEROPENEM TRIHIDRATO (equivalente a 100 MG de MEROPENEM) 1140 MG (INYECTABLE), (INYECTABLE INTRAMUSCULAR e INYECTABLE ENDOVENOSO), **que en lo sucesivo se denominará: ZAMBON SWITZERLAND LTD**, cuyo titular actual es la firma ASTRAZENECA SA.----------

---AUTORIZASE a la firma ASTRAZENECA SA a incorporar como elaboradores alternativos a las firmas:

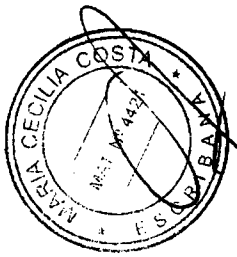
- SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LTD, sita en 2200 – OAZA TSURUSAKI OITA CITY (OITA 870 – 0106 / JAPÓN), filial del elaborador oportunamente autorizado SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LTD, OSAKA 567-0878 – JAPÓN.----------
- ACS DOBFAR SpA, sita en VIA TONALE 87 – ALBANOS ALESSANDRO BERGAMO 24061 – ITALIA.----------

Expte. 9425-06-7.----------Disp. 1954 – 15-04-08.----------Bs. As. 02-07-08.----------
mem

Dra. Silvia Boni
Jefa Del Departamento
Registro
A.N.M.A.T

Dra. Silvia Boni
Jefa Del Departamento
Registro
A.N.M.A.T

MARIA CECILIA
Mat. Nº 4
ESC


MARIA CECILIA COSTA
Matr. Nº 4434
ESCRIBANA

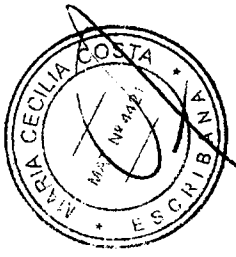
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

---CONSTE que la presente foja corre agregada al **CERTIFICADO N° 44.638** (hoja 4) del producto denominado: MEROZEN / MEROPENEM TRIHIDRATO – Inyectable I/M y E/V – 500 y 1000 mg.----------

---AUTORÍZASE a la firma ASTRAZENECA SA a **contratar el nuevo laboratorio elaborador alternativo (acondicionador secundario)**, para el producto MEROZEN I/V 500 MG y 1 G / MEROPENEM TRIHIDRATO (INYECTABLE), el que **en lo sucesivo será elaborado alternativamente por la firma : T.R.B. PHARMA SA**, sito en Plaza 939 / 969 – C.A.B.A., además de los ya aprobados.----------
Expte. 3655-08-7.----------Disp. 5733 – 03-10-08.----------Bs. As. 31-10-08.----------
mem

Dra. Silvia Bond
Jefe de Departamento de Registro
ANMAT

----**TÓMESE conocimiento de la fusión de la firma SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED** -2200- OAZA TRSURUSAKI –OITA- JAPÓN, **con la firma DAINIPPON PHARMACEUTICAL Co.** LIMITED, **creándose la nueva sociedad: *DAINIPPON SUMITOMO PHARMA Co. LIMITED***, elaboradora del producto MEROZEN / MEROPENEM TRIHIDRATO, (certificado 44.638), cuya titularidad es detentada por la firma ASTRAZENECA SA.----------
Expte. 1992-09-1.----------Disp. 4642 – 09-09-09.----------Bs. As. 30-09-09.----------
mem



---AUTORÍZASE los **proyectos de prospectos de fs. 44 a 94** para el producto MEROZEN / MEROPENEM, propiedad de la firma ASTRAZENECA SA, anulando los anteriores.----------
Expte.7947-08-1.----------Disp. 51 – 06-01-2010----------.----------Bs. As. 03-02-10.----------
mem

DRA. SILVIA BONI
Jefe de Departamento de Registro
A.N.M.A.T.

DISPOSICION - LEY N° 16463/64 (ART. 7°)
SECRETARIA DE SALUD
A.N.M.A.T.
VENCE HASTA: 20-10-2013
DISPOSICION N°: 2612
FECHA:
EXP.
BS. AS.

FIRMA RESPONSABLE

DR. JORGE DE [illegible]
Jefe de Dpto. Dirección de Evaluación de Medicamentos

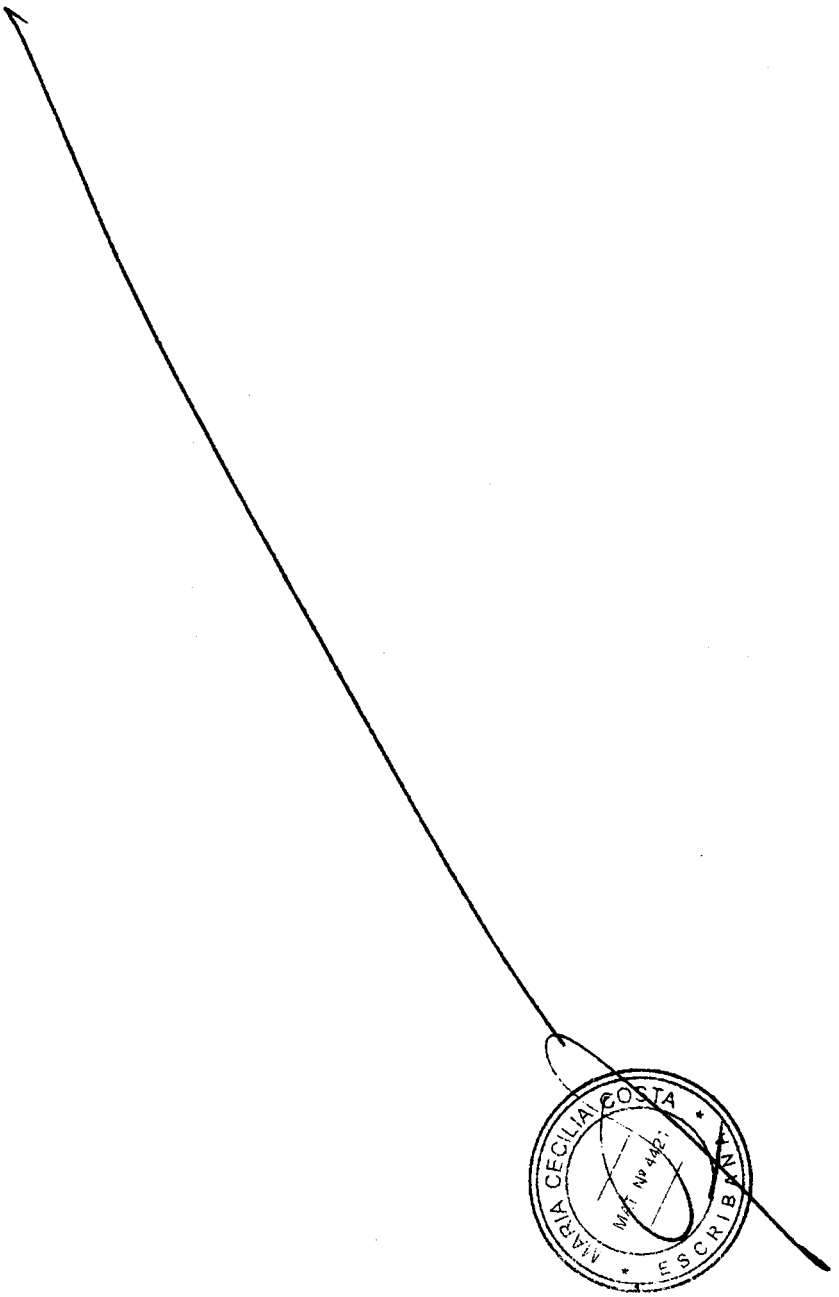
DRA. SILVIA BONI
Jefe de Departamento de Registro
A.N.M.A.T.

----------Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 44 a 73, desglosando de fojas 44 a 53 para la Especialidad Medicinal denominada MEROZEM / MEROPENEM, forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACION INTRAVENOSA, 500 MG, 1 G propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.- ----------
EXP.N°:1-47-4953 /12-4 ----------DISP.N°: 3178 /12 ----------DEL -------06-06-12.-----
BUENOS AIRES,04 DE SEPTIEMBRE DE 2012.- ----------
F.Q.-

DRA SILVIA BONI
Jefe de Departamento de Registro
A.N.M.A.T.

(*)OTRO SI DIGO:PARA LA ESPECIALIDAD MEDICINAL DENOMINADA MEROZEN / MEROPENEM .- ---
EXP.N°:1-47-4953/12-4 ----------DISP.N°:3178/12-------DEL-------06-06-12.----------
BUENOS AIRES, 12 DE NOVIEMBRE DE 2012.- ----------
F.Q.-

DRA. SILVIA BONI
Jefe de Departamento de Registro
A.N.M.A.T.


MARIA CECILIA COSTA
Mat. Nº 442
ESCRIBANA

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

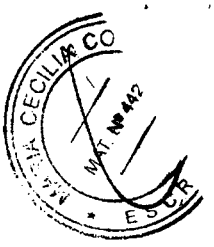
--------- Conste que la presente foja N° 5 corresponde al Certificado N° 44.638 Autorizante de la Especialidad Medicinal denominada MEROZEN.----------
en su forma farmacéutica INYECTABLE ENDOVENOSA e INYECTABLE INTRAMUSCULAR.----------

--------- Autorizase a la firma ASTRAZENECA S.A., a cambiar en forma alternativa el país de procedencia y de acondicionamiento secundario de la Especialidad Medicinal denominada MEROZEN / MEROPENEM (COMO MEROPENEM CLORHIDRATO), forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE ENDOVENOSA; MEROPENEM (COMO MEROPENEM CLORHIDRATO) 500 mg; MEROPENEM (COMO MEROPENEM CLORHIDRATO) 1000 mg, la que en lo sucesivo procederá alternativamente de REINO UNIDO y se acondicionará secundariamente de manera alternativa en ASTRAZENECA UK LIMITED, SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK 10 2 NA, REINO UNIDO.
EXPTE. N°: 1-47-2164-14-1----DISP. N° 8340----11/12/14-----C.A.B.A.----23/12/14-----
VS

Farm. ANDREA V. REY
Jefe de Departamento de Registro
Dirección de Gestión de Información Técnica
A.N.M.A.T.

--------- Cancelase la forma farmacéutica INYECTABLE INTRAMUSCULAR para la Especialidad Medicinal MEROZEN / MEROPENEM, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRAMUSCULAR, MEROPENEM 500 mg, perteneciente a la firma ASTRAZENECA S.A., Certificado N° 44.638, de acuerdo a lo dispuesto por el Artículo 8°, inciso a), de la Ley N° 16.463.
EXPTE. N°: 1-47-5147-14-0 ----DISP. N° 1197----30/01/15--- C.A.B.A.----20/02/15---------
VS

Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.



REINSCRIPCION - LEY Nº 16463/64 (ART. 28)
SECRETARIA DE SALUD
A.N.M.A.T.
VIGENTE HASTA: 26/10/2016
DISPOSICION Nº: 0021
FECHA: 08/01/2016
EXP. 1-47-10329/15-9
BS. AS. 02/02/2016

FIRMA RESPONSABLE

Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.

--------- Autorízase para la forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA, MEROPENEM TRIHIDRATO 570 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 500 mg) y MEROPENEM TRIHIDRATO 1140 mg (equivalente a MEROPENEM ANHIDRO 1000 mg), la presentación de venta ya autorizada de envases conteniendo: Envases que contienen 1 vial con polvo para reconstituir. Nuevas presentaciones de venta autorizadas: MEROZEN 500 mg y MEROZEN 1000 mg: Envase que contiene 10 viales con polvo para reconstituir.----------
EXPTE. N°: 1-47-8674-15-1----DISP. N° 3802----13/04/2016----C.A.B.A.-------02/05/16-----
eb

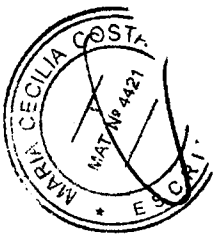
Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.

--------- Autorízase el cambio de razón social del establecimiento DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD, que en lo sucesivo se denominará SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO. LTD.----------
EXPTE. N°: 1-47-12349-17-7---DISP. N° 12171-----30/11/2017----C.A.B.A.-----14/03/2018-
eb

Copia certificada en foja de actuación
Notarial Nº T 019414757
Buenos Aires 22-08-18

Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.

MARIA CECILIA COSTA
Nº 4421
ESCRIBANA


MARIA CECILIA COSTA
MAT. Nº 4421

COLEGIO DE ESCRIBANOS • CIUDAD DE BUENOS AIRES CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES LEY 404

T 019414757

Buenos Aires, 27 de Agosto de 2018

En mi carácter de escribano **Titular del Registro Nº 2097 de Capital Federal**

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en **10 (diez)**

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Corresponde al Certificado N° 44.638 Autorización – Venta Producto Medicinal MEROZEN/ MEROPENEM, emitido por el Ministerio de Salud, ANMAT, con fecha 14/03/18. Se extiende a solicitud de la Sociedad "Pfizer Sociedad de Responsabilidad Limitada." para ser presentado ante quien corresponda.- Conste. --

MARIA CECILIA COSTA MAT Nº 4421 ESCRIBANA

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5752-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-0000-12998-17-9

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-12998-17-9 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica y,

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita el cambio de titularidad a su favor de la especialidad medicinal inscripta bajo el Certificado N° 44.638 titularidad detenta la firma ASTRAZENECA S.A.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 858/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre cambio de titularidad de Certificados autorizantes de especialidades medicinales.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Gestión de Información Técnica y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

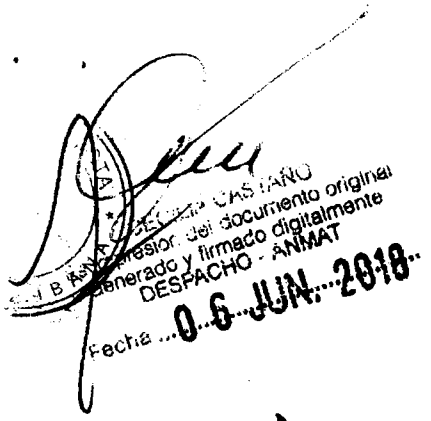
Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

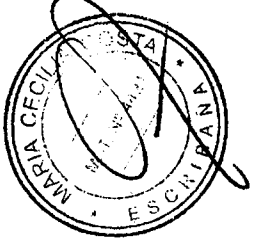
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

MARIA CECILIA COSTA
ESCRIBANA


Impresión del documento original
generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT
Fecha 06 JUN 2018

MARIA CECILIA COSTA
ESCRIBANA



ARTÍCULO 1°.- Autorízase el cambio de titularidad de la especialidad medicinal inscripta bajo el Certificado N° 44.638, a favor de la firma PFIZER S.R.L.

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

ARTÍCULO 3°.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya transferencia se autoriza por la presente Disposición, el nuevo titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente, de acuerdo con lo establecido en la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTÍCULO 4°.- Regístrese, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-12998-17-9

cc

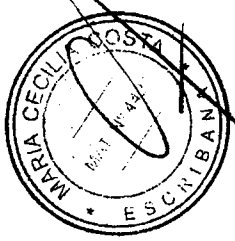
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.05 09:34:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Copia certificada en foja de actuación
Notarial N° T019414758
Buenos Aires 27-08-18

MARIA CECILIA COSTA
MAT N° 4421
ESCRIBANA

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.05 09:34:15 -03'00'


MARIA CECILIA COSTA
ESCRIBANA

Es impresión del documento original
Generado y firmado digitalmente
DESPACHO - ANMAT
Fecha 06 JUN 2018

MARIA CECILIA COSTA
MAT. Nº 4421
ESCRIBANA

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404

T 019414758

Buenos Aires, 27 de AGOSTO de 2018

En mi carácter de escribano **Titular del Registro Nº 2097 de Capital Federal**

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en **04 (cuatro)**

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Corresponde a la Disposición N° 5752 de fecha 05/06/18, en referencia al expediente Nº 1-47-0000-12998-17-9, emitida por el Ministerio de Salud A.N.M.A.T. Se extiende a solicitud de la Sociedad "Pfizer Sociedad de Responsabilidad Limitada.", para ser presentado ante quien corresponda.- Conste. -

MARIA CECILIA COSTA
MAT Nº 4421
ESCRIBANA

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.
Instituto Nacional de Medicamentos

Declaración Jurada
Cambio de Elaborador/Elaborador Alternativo

a) Datos del titular del Producto

Razón Social: AstraZeneca S.A
Domicilio legal del Laboratorio: Argerich 536, (B1706EQL), Haedo, Buenos Aires.
Teléfono: 011 – 4460-9100
Dirección de correo electrónico corporativo:
- Director Técnico: Nelida.DeBenedetti@astrazeneca.com
- Co-Director Técnico: Claudia.Bruno@astrazeneca.com

b) Producto

Número de certificado del Producto: 44.638
Nombre comercial: MEROZEN
Ingrediente Farmacéutico Activo —IFA—: Meropenem Trihidratado
Forma farmacéutica: Inyectable intravenoso
Concentración: 500 mg y 1000 mg

c) Lugar de elaboración

Nombre del Laboratorio y Domicilio de elaboración actual:

Elaboración:
- Dainippon Sumitomo Pharma Co. Limited. – 2200 – Oaza Tsurusaki Oita City (Oita 870 – 0106) – Japón
- ACS Dobfar SpA – Via Tonale 87 – Albanos Alessandro – Bergamo 24061 - Italia
- AstraZeneca – 587 Old Baltmore – Pike – Newark – Estados Unidos

Acondicionamiento primario:
- Sambon Switerland Ltd.

Acondicionador secundario:
- **T.R.B Pharma S.A, Plaza 939/969 - C.A.B.A - Argentina**

OSCAR ANDRES
APODERADO

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

ES COPIA FIEL

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.
Instituto Nacional de Medicamentos

Nombre del Laboratorio y Domicilio propuesto para el Cambio (Se dan de baja los sitios anteriores):

Elaboración:
- Dainippon Sumitomo Pharma Co. Limited. – 2200 – Oaza Tsurusaki Oita City (Oita 870 – 0106) – Japón
- ACS Dobfar SpA – Via Tonale 87 – Albanos Alessandro – Bergamo 24061 - Italia
- AstraZeneca – 587 Old Baltmore – Pike – Newark – Estados Unidos

Acondicionamiento primario:
- Sambon Switerland Ltd.

Acondicionador secundario:
- **IBC S.A, Gral. Rodríguez N° 4085, Ituzaingó, Prov. Buenos Aires.**

Nombre del Laboratorio y Domicilio propuesto, Lugar Alternativo de Elaboración (se mantienen los sitios anteriores aprobados):

N.A.

Etapas involucradas:

Acondicionamiento secundario
- Verificación de insumos de acondicionamiento
- Liberación de línea de acondicionamiento
- Proceso de etiquetado
- Proceso de estuchado
- Impresión de lote y vencimiento
- Control de proceso

Oscar Daniel Andrés
Apoderado Legal
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Dr. Roberto Tamanaha
Director Técnico
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Dra. Claudia Andrea Bruno Magliasco
Co-Directora Técnica y Apoderado Legal
AstraZeneca S.A.

SE ACEPTA A INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A (GRL. MARTIN RODRIGUEZ 4085, esq. ACONQUIJA, LOCALIDAD ITUZAINGO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES) COMO NUEVO ACONDICIONADOR SECUNDARIO PARA EL PRODUCTO MEROZEN / MEROPENEM TRIHIDRATO EN LAS CONCENTRACIONES DE 500 mg y 1000 mg, FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE INTRAVENOSO

Nº CERTIFICADO: 44638.

SE DA DE BAJA A TRB PHARMA S.A COMO ACONDICIONADOR SECUNDARIO DEL PRODUCTO MENCIONADO.

mjr - ncg

23 JUL 2013

Lic ANTONIA PETRACCA
A/C Servicio de Medicamentos e IFA
Departamento de Inspectoría
Instituto Nacional de Medicamentos

Farm. Rodolfo H. Moechetto
Jefe Departamento de Inspectoría
Instituto Nacional de Medicamentos

Lic. MARTA E. SPINETTO
DIRECTORA
Instituto Nacional de Medicamentos

23 JUL 2013

CPP

MEROZEN 500 mg

MEROZEN 1 g

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY

On behalf of the Department of Health

CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT (1)

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organisation (explanatory notes are attached)

Exporting (certifying) country: **UNITED KINGDOM**

Importing (requesting) country: **ARGENTINA**

1 Name and dosage form of the product:

A) In the United Kingdom - Meronem IV 500mg, POWDER FOR INJECTION

B) In ARGENTINA - Merozen, POWDER FOR INJECTION

1.1 Active ingredient(s) (2) and amount(s) (3) per unit dose:

Active Ingredient(s)	Amount per unit dose
MEROPENEM TRIHYDRATE	570.000 MG

For complete qualitative composition including excipients, see attached. (4)

1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? (5) Yes

1.3 Is this product actually on the market in the exporting country? Yes

1.4 The product is not on the market in the exporting country because

N/A

IF-2018-48703243-APN-DNPM#ANMAT

2A.1 Product Licence/Marketing Authorisation

Number [7]:	**PL 00057/1535**
Date of Issue:	13 July 2017

2A.2 The name and address of the Product Licence/Marketing Authorisation holder are:

Name: PFIZER LIMITED

Address: RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, UNITED KINGDOM

2A.3 Status of the Product Licence/Marketing Authorisation holder [8]:

c) is not involved in manufacturing, packaging or labelling the dosage form but is responsible for the quality and release of the product

2A.3.1 For categories b,c and d the names and address of the manufacturing site where the dosage form is produced are [9]:

See attached page for Manufacturers/Packagers

2A.4 Is Summary Basis of Approval appended? [10] No

2A.5 Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the licence? [11] Yes

2A.6 Applicant for certificate, if different from licence holder (name and address) [12]:

Name:

Address:

Section 2B is not included because the product named in this certificate is licensed in the UK[6]

3	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? (14)	N/A

IF NO OR NOT APPLICABLE PROCEED TO QUESTION 4

3.1	Periodicity of routine inspections (years)	
3.2	Has the manufacturer of this type of dosage form been inspected?	
3.3	Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organisation ? (15)	
4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product including Good Manufacturing Practice (GMP)? (16)	Yes
	If No, explain	

Additional Information:

NONE

Address of certifying authority:

The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,
10 South Colonnade, Canary Wharf, London E14 4PU, United Kingdom

Telephone Number: +44 (0) 20 3080 6593

Name of authorised person: Mahmoodullah Khan

Signature:

Stamp and Date: 27 July 2018

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

INA
A
ÉS
T° VIII
As. T°
. N° 1849

STINA GÓMEZ
ORA PÚ
GLÉS
t. T° VIII
s. As. T°
I.A. N° 1

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	**Country:** Pays / Pais:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
	This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2.	**Has been signed by** a été signé par ha sido firmado por	Mahmoodullah Khan
3.	**Acting in the capacity of** agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Official of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
4.	**Bears the seal / stamp of** est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	Not applicable

Certified

Attesté / Certificado

5. **at** á / en	London	6. **the** le / el día	13 August 2018
7. **by** par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs		
8. **Number** sous no / bajo el numero	APO-1038827		
9. **Seal / stamp** Sceau / timbre Sello / timbre	FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON	10. **Signature** Signature Firma	A. Hodges

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who certified the declaration only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

Names and Addresses of Manufacturers/Packagers [9]

Manufacturers

Name:	ACS DOBFAR SPA
Address:	VIALE ADDETTA 4/12, TRIBIANO, MILAN, I-20067, ITALY
Name:	ZAMBON SWITZERLAND LIMITED
Address:	VIA INDUSTRIA N.13, CADEMPINO, 6814, SWITZERLAND

Excipient	Modifier	Amount per unit dose
SODIUM CARBONATE ANHYDROUS		104.000 MG

Explanatory Notes

1. This certificate, which is in the form recommended by WHO, establishes the status of the pharmaceutical product and of the applicant for the certificate in the UK. It is for a single product only since manufacturing arrangements and approved information for different dosage forms and different strengths can vary.

2. Whenever possible International Non-proprietary Names (Inns) or national non-proprietary names have been used.

3. The formula (complete composition) of the dosage form should be given on the certificate or be appended.

4. Details of the quantitative composition are preferred but their provision is subject to the agreement of the Marketing Authorisation holder.

5. When applicable, append details of any restriction applied to the sale, distribution or administration of the product that is specified in the Marketing Authorisation.

6. Sections 2A and 2B are mutually exclusive.

7. Indicate when applicable if the licence is provisional or the product has not yet been approved.

8. Specify whether the person responsible for placing the product on the market:

   (a) manufactures the dosage form and is responsible for the quality assurance and release of the product.
   (b) packages and/or labels a dosage form manufactured by another company but is responsible for the quality assurance and release of the product.
   (c) is not involved in manufacturing, packaging or labelling the dosage form but is responsible for the quality and release of the product.
   (d) is involved in none of the above.

9. This information is optional and can be provided only with the permission of the product-licence holder or, in the case of non-registered products, the applicant. Non-completion of this section indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information.

   It should be noted that:

   information concerning the site of manufacture is part of the Marketing Authorisation. If the manufacturing site is changed the licence must be updated or it will cease to be valid.

   in the UK manufacture of pharmaceutical products is only permitted on licensed manufacturing sites. When the product-licence holder or applicant conforms to status (b), (c) or (d) as described in note 8 above the Manufacturing Licence holder is responsible for the manufacture of the dosage form.

10. This refers to the document prepared by some national regulatory authorities that summarises the technical basis on which the product has been licensed. The UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency does not prepare such a document.

11. This refers to product information approved by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency such as a Summary of Product Characteristics (SPC).

12. In this circumstance permission for issuing the certificate is required from the Marketing Authorisation holder. This permission must be provided to the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency by the applicant.

13. Please indicate the reason that the applicant has provided for not requesting registration:

    (a) the product has been developed exclusively for the treatment of conditions - particularly tropical diseases - not endemic in the UK.
    (b) the product has been reformulated with a view to improving its stability under tropical conditions.
    (c) the product has been reformulated to exclude excipients not approved for use in pharmaceutical products in the UK.
    (d) the product has been reformulated to meet a different maximum dosage limit for an active ingredient.
    (e) this type of product does not require a Marketing Authorisation in the UK.
    (f) any other reason.

14. "Yes" means the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency arranges periodic inspections of the manufacturing plant in which the dosage form is produced. "No" means that manufacture is taking place in a country other than the UK and inspections are not carried out by any Regulatory Authority. "Not applicable" means that manufacture is taking place in a country other than the UK and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.

15. The requirements of good practices in the manufacture and quality control of drugs referred to in the certificate are those included in the thirty second report of the Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series, No. 823, 1992, Annex 1). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardisation (WHO Technical Report Series No. 822, 1992, Annex 1).

16. This section is to be completed when the product-licence holder or applicant conforms to status (b), (c) or (d) as described in note 8 above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the certifying authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the finished dosage form and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties.

SILVIA
TRA

Mat. C
Mat. Pci
C

GÓMEZ
BLICA

F° 241
VIII F° 89
349

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Meronem IV 500 mg

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Meronem IV 500 mg

Each vial contains meropenem trihydrate equivalent to 500 mg anhydrous meropenem.

Excipients with known effect:

Each 500 mg vial contains 104 mg sodium carbonate which equates to approximately 2 mEq of sodium (approximately 45 mg).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection or infusion.

A white to light yellow powder.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Meronem is indicated for the treatment of the following infections in adults and children aged 3 months and older (see sections 4.4 and 5.1):

- Severe pneumonia, including hospital and ventilator-associated pneumonia.
- Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis
- Complicated urinary tract infections
- Complicated intra-abdominal infections
- Intra- and post-partum infections
- Complicated skin and soft tissue infections
- Acute bacterial meningitis

Meronem may be used in the management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection.

Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The tables below provide general recommendations for dosing.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

The dose of meropenem administered and the duration of treatment should take into account the type of infection to be treated, including its severity, and the clinical response.

A dose of up to 2 g three times daily in adults and adolescents and a dose of up to 40 mg/kg three times daily in children may be particularly appropriate when treating some types of infections, such as infections due to less susceptible bacterial species (e.g. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.), or very severe infections.

Additional considerations for dosing are needed when treating patients with renal insufficiency (see further below).

Adults and Adolescents

	Dose to be administered every 8 hours
Severe pneumonia including hospital and ventilator-associated pneumonia.	500 mg or 1 g
Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis	2 g
Complicated urinary tract infections	500 mg or 1 g
Complicated intra-abdominal infections	500 mg or 1 g
Intra- and post-partum infections	500 mg or 1 g
Complicated skin and soft tissue infections	500 mg or 1 g
Acute bacterial meningitis	2 g
Management of febrile neutropenic patients	1 g

Meropenem is usually given by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes (see sections 6.2, 6.3 and 6.6).

Alternatively, doses up to 1 g can be given as an intravenous bolus injection over approximately 5 minutes. There are limited safety data available to support the administration of a 2 g dose in adults as an intravenous bolus injection.

Renal impairment

The dose for adults and adolescents should be adjusted when creatinine clearance is less than 51 ml/min, as shown below. There are limited data to support the administration of these dose adjustments for a unit dose of 2 g.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Creatinine clearance (ml/min)	Dose (based on "unit" dose range of 500 mg or 1 g or 2 g, see table above)	Frequency
26-50	one unit dose	every 12 hours
10-25	half of one unit dose	every 12 hours
<10	half of one unit dose	every 24 hours

Meropenem is cleared by haemodialysis and haemofiltration. The required dose should be administered after completion of the haemodialysis cycle.

There are no established dose recommendations for patients receiving peritoneal dialysis.

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment (see section 4.4).

Dose in elderly patients
No dose adjustment is required for the elderly with normal renal function or creatinine clearance values above 50 ml/min.

Paediatric population

Children under 3 months of age
The safety and efficacy of meropenem in children under 3 months of age have not been established and the optimal dose regimen has not been identified. However, limited pharmacokinetic data suggest that 20 mg/kg every 8 hours may be an appropriate regimen (see section 5.2).

Children from 3 months to 11 years of age and up to 50 kg body weight
The recommended dose regimens are shown in the table below:

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Infection	Dose to be administered every 8 hours
Severe pneumonia including hospital and ventilator-associated pneumonia	10 or 20 mg/kg
Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis	40 mg/kg
Complicated urinary tract infections	10 or 20 mg/kg
Complicated intra-abdominal infections	10 or 20 mg/kg
Complicated skin and soft tissue infections	10 or 20 mg/kg
Acute bacterial meningitis	40 mg/kg
Management of febrile neutropenic patients	20 mg/kg

Children over 50 kg body weight
The adult dose should be administered.

There is no experience in children with renal impairment.

Method of administration

Meropenem is usually given by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes (see sections 6.2, 6.3, and 6.6). Alternatively, meropenem doses of up to 20 mg/kg may be given as an intravenous bolus over approximately 5 minutes. There are limited safety data available to support the administration of a 40 mg/kg dose in children as an intravenous bolus injection.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Hypersensitivity to any other carbapenem antibacterial agent.

Severe hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction, severe skin reaction) to any other type of betalactam antibacterial agent (e.g. penicillins or cephalosporins).

4.4 Special warnings and precautions for use

The selection of meropenem to treat an individual patient should take into account the appropriateness of using a carbapenem antibacterial agent based on factors such as severity of the infection, the prevalence of resistance to other suitable antibacterial agents and the risk of selecting for carbapenem-resistant bacteria.

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. resistance
Resistance to penems of *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter* spp. varies across the European Union. Prescribers are advised to take into account the local prevalence of resistance in these bacteria to penems.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Hypersensitivity reactions
As with all beta-lactam antibiotics, serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions have been reported (see sections 4.3 and 4.8.

Patients who have a history of hypersensitivity to carbapenems, penicillins or other beta-lactam antibiotics may also be hypersensitive to meropenem. Before initiating therapy with meropenem, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics.

If a severe allergic reaction occurs, the medicinal product should be discontinued and appropriate measures taken.

Antibiotic-associated colitis
Antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with nearly all anti-bacterial agents, including meropenem, and may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of meropenem (see section 4.8). Discontinuation of therapy with meropenem and the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Seizures
Seizures have infrequently been reported during treatment with carbapenems, including meropenem (see section 4.8).

Hepatic function monitoring
Hepatic function should be closely monitored during treatment with meropenem due to the risk of hepatic toxicity (hepatic dysfunction with cholestasis and cytolysis) (see section 4.8).

Use in patients with liver disease: patients with pre-existing liver disorders should have liver function monitored during treatment with meropenem. There is no dose adjustment necessary (see section 4.2).

Direct antiglobulin test (Coombs test) seroconversion
A positive direct or indirect Coombs test may develop during treatment with meropenem.

Concomitant use with valproic acid/sodium valproate/valpromide
The concomitant use of meropenem and valproic acid/sodium valproate/valpromide is not recommended (see section 4.5).

Meronem contains sodium.

Meronem 500 mg: This medicinal product contains approximately 2 mEq of sodium per 500 mg dose which should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific medicinal product interaction studies other than probenecid were conducted.

Probenecid competes with meropenem for active tubular secretion and thus inhibits the renal excretion of meropenem with the effect of increasing the elimination half-life and plasma concentration of meropenem. Caution is required if probenecid is co-administered with meropenem.

The potential effect of meropenem on the protein binding of other medicinal products or metabolism has not been studied. However, the protein binding is so low that no interactions with other compounds would be expected on the basis of this mechanism.

Decreases in blood levels of valproic acid have been reported when it is co-administered with carbapenem agents resulting in a 60-100 % decrease in valproic acid levels in about two days. Due to the rapid onset and the extent of the decrease, co-administration of valproic acid/sodium valproate/valpromide with carbapenem agents is not considered to be manageable and therefore should be avoided (see section 4.4).

Oral anti-coagulants

Simultaneous administration of antibiotics with warfarin may augment its anti-coagulant effects. There have been many reports of increases in the anti-coagulant effects of orally administered anti-coagulant agents, including warfarin in patients who are concomitantly receiving antibacterial agents. The risk may vary with the underlying infection, age and general status of the patient so that the contribution of the antibiotic to the increase in INR (international normalised ratio) is difficult to assess. It is recommended that the INR should be monitored frequently during and shortly after co-administration of antibiotics with an oral anti-coagulant agent.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of meropenem in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of meropenem during pregnancy.

Breast-feeding

Small amounts of meropenem have been reported to be excreted in human milk. Meropenem should not be used in breast-feeding women unless the potential benefit for the mother justifies the potential risk to the baby.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed. However, when driving or operating machines, it should be taken into account that headache, paraesthesia and convulsions have been reported for meropenem.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In a review of 4,872 patients with 5,026 meropenem treatment exposures, meropenem-related adverse reactions most frequently reported were diarrhoea (2.3%), rash (1.4%), nausea/vomiting (1.4%) and injection site inflammation (1.1%). The most commonly reported meropenem-related laboratory adverse events were thrombocytosis (1.6%) and increased hepatic enzymes (1.5-4.3%).

Tabulated risk of adverse reactions

In the table below all adverse reactions are listed by system organ class and frequency: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to <1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to <1/100); rare (≥ 1/10,000 to <1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Frequency	Event
Infections and infestations	Uncommon	oral and vaginal candidiasis
Blood and lymphatic system disorders	Common	thrombocythaemia
	Uncommon	eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocytosis, haemolytic anaemia
Immune system disorders	Uncommon	angioedema, anaphylaxis (see sections 4.3 and 4.4)
Nervous system disorders	Common	headache
	Uncommon	paraesthesiae
	Rare	convulsions (see section 4.4)
Gastrointestinal disorders	Common	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
	Uncommon	antibiotic-associated colitis (see section 4.4)

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

System Organ Class	Frequency	Event
Hepatobiliary disorders	Common	transaminases increased, blood alkaline phosphatase increased, blood lactate dehydrogenase increased.
	Uncommon	blood bilirubin increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash, pruritus
	Uncommon	urticaria, toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme.
	Not known	Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome)
Renal and urinary disorders	Uncommon	blood creatinine increased, blood urea increased
General disorders and administration site conditions	Common	inflammation, pain
	Uncommon	Thrombophlebitis, pain at the injection site

Paediatric population

Meronem is licensed for children over 3 months of age. There is no evidence of an increased risk of any adverse drug reaction in children based on the limited available data. All reports received were consistent with events observed in the adult population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme website: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Relative overdose may be possible in patients with renal impairment if the dose is not adjusted as described in section 4.2. Limited post-marketing experience indicates that if adverse reactions occur following overdose, they are consistent with the adverse reaction profile described in section 4.8, are generally mild in severity and resolve on withdrawal or dose reduction. Symptomatic treatments should be considered.

In individuals with normal renal function, rapid renal elimination will occur.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Haemodialysis will remove meropenem and its metabolite.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systemic use, carbapenems
ATC code: J01DH02

Mechanism of action

Meropenem exerts its bactericidal activity by inhibiting bacterial cell wall synthesis in Gram-positive and Gram-negative bacteria through binding to penicillin-binding proteins (PBPs).

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) relationship

Similar to other beta-lactam antibacterial agents, the time that meropenem concentrations exceed the MIC (T>MIC) has been shown to best correlate with efficacy. In preclinical models meropenem demonstrated activity when plasma concentrations exceeded the MIC of the infecting organisms for approximately 40% of the dosing interval. This target has not been established clinically.

Mechanism of resistance

Bacterial resistance to meropenem may result from: (1) decreased permeability of the outer membrane of Gram-negative bacteria (due to diminished production of porins) (2) reduced affinity of the target PBPs (3) increased expression of efflux pump components, and (4) production of beta-lactamases that can hydrolyse carbapenems.

Localised clusters of infections due to carbapenem-resistant bacteria have been reported in the European Union.

There is no target-based cross-resistance between meropenem and agents of the quinolone, aminoglycoside, macrolide and tetracycline classes. However, bacteria may exhibit resistance to more than one class of antibacterial agents when the mechanism involved include impermeability and/or an efflux pump(s).

Breakpoints

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints for MIC testing are presented below.

EUCAST clinical MIC breakpoints for meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organism	Susceptible (S) (mg/l)	Resistant (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Organism	Susceptible (S) (mg/l)	Resistant (R) (mg/l)
Streptococcus groups A, B, C and G	note 6	note 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Viridans group *streptococci*[2]	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp.	note 3	note 3
Haemophilus influenzae[1, 2] *and Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0.25	> 0.25
Gram-positive anaerobes except *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Gram-negative anaerobes	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0.25	> 0.25
Non-species related breakpoints[5]	≤ 2	> 8

[1] Meropenem breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in meningitis are 0.25 mg/l (Susceptible) and 1 mg/l (Resistant).

[2] Isolates with MIC values above the susceptible breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC values above the current resistant breakpoint they should be reported resistant.

[3] Susceptibility of staphylococci to carbapenems is inferred from the cefoxitin susceptibility.

[4] Breakpoints relate to meningitis only.

[5] Non-species related breakpoints have been determined using PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for organisms that do not have specific breakpoints. Non species related breakpoints are based on the following dosages: EUCAST breakpoints apply to meropenem 1000 mg x 3 daily administered intravenously over 30 minutes as the lowest dose. 2 g x 3 daily was taken into consideration for severe infections and in setting the I/R breakpoint.

6 The beta-lactam susceptibility of streptococcus groups A, B, C and G is inferred from the penicillin susceptibility.

-- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the drug. Isolates may be reported as R without prior testing.

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

The following table of pathogens listed is derived from clinical experience and therapeutic guidelines.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Commonly susceptible species
Gram-positive aerobes
Enterococcus faecalis[$]
Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible)[£]
Staphylococcus species (methicillin-susceptible) including *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Group B)
Streptococcus milleri group (*S. anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Group A)

Gram-negative aerobes
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitides
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Gram-positive anaerobes
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus species (including *P. micros, P anaerobius, P. magnus*)

Gram-negative anaerobes
Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis group
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Species for which acquired resistance may be a problem
Gram-positive aerobes
Enterococcus faecium[$†]

Gram-negative aerobes
Acinetobacter species

Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherently resistant organisms
Gram-negative aerobes
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Other micro-organisms
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[$] Species that show natural intermediate susceptibility
[£] All methicillin-resistant staphylococci are resistant to meropenem
[†] Resistance rate ≥ 50% in one or more EU countries.

Glanders and melioidosis: Use of meropenem in humans is based on *in vitro B.mallei* and *B. pseudomallei* susceptibility data and on limited human data. Treating physicians should refer to national and/or international consensus documents regarding the treatment of glanders and melioidosis.

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy subjects the mean plasma half-life is approximately 1 hour; the mean volume of distribution is approximately 0.25 l/kg (11-27 l) and the mean clearance is 287 ml/min at 250 mg falling to 205 ml/min at 2 g. Doses of 500, 1000 and 2000 mg doses infused over 30 minutes give mean Cmax values of approximately 23, 49 and 115 µg/ml respectively, corresponding AUC values were 39.3, 62.3 and 153 µg.h/ml. After infusion over 5 minutes Cmax values are 52 and 112 µg/ml after 500 and 1000 mg doses respectively. When multiple doses are administered 8-hourly to subjects with normal renal function, accumulation of meropenem does not occur.

A study of 12 patients administered meropenem 1000 mg 8 hourly post-surgically for intra-abdominal infections showed a comparable Cmax and half-life to normal subjects but a greater volume of distribution 27 l.

Distribution

The average plasma protein binding of meropenem was approximately 2% and was independent of concentration. After rapid administration (5 minutes or less) the pharmacokinetics are biexponential but this is much less evident after 30 minutes infusion. Meropenem has been shown to penetrate well into several body fluids and tissues: including lung, bronchial secretions, bile, cerebrospinal fluid, gynaecological tissues, skin, fascia, muscle, and peritoneal exudates.

Biotransformation

Meropenem is metabolised by hydrolysis of the beta-lactam ring generating a microbiologically inactive

SILVIA
TRAI

Mat. C
Mat. Pci
C.

ÓMEZ
BLICA

F° 241
VIII F° 89
849

metabolite. In vitro meropenem shows reduced susceptibility to hydrolysis by human dehydropeptidase-I (DHP-I) compared to imipenem and there is no requirement to co-administer a DHP-I inhibitor.

Elimination

Meropenem is primarily excreted unchanged by the kidneys; approximately 70% (50 –75%) of the dose is excreted unchanged within 12 hours. A further 28% is recovered as the microbiologically inactive metabolite. Faecal elimination represents only approximately 2% of the dose. The measured renal clearance and the effect of probenecid show that meropenem undergoes both filtration and tubular secretion.

Renal insufficiency

Renal impairment results in higher plasma AUC and longer half-life for meropenem. There were AUC increases of 2.4 fold in patients with moderate impairment (CrCL 33-74 ml/min), 5 fold in severe impairment (CrCL 4-23 ml/min) and 10 fold in haemodialysis patients (CrCL <2 ml/min) when compared to healthy subjects (CrCL >80 ml/min). The AUC of the microbiologically inactive ring opened metabolite was also considerably increased in patients with renal impairment. Dose adjustment is recommended for patients with moderate and severe renal impairment (see section 4.2).

Meropenem is cleared by haemodialysis with clearance during haemodialysis being approximately 4 times higher than in anuric patients.

Hepatic insufficiency

A study in patients with alcoholic cirrhosis shows no effect of liver disease on the pharmacokinetics of meropenem after repeated doses.

Adult patients

Pharmacokinetic studies performed in patients have not shown significant pharmacokinetic differences versus healthy subjects with equivalent renal function. A population model developed from data in 79 patients with intra-abdominal infection or pneumonia, showed a dependence of the central volume on weight and the clearance on creatinine clearance and age.

Paediatric population

The pharmacokinetics in infants and children with infection at doses of 10, 20 and 40 mg/kg showed Cmax values approximating to those in adults following 500, 1000 and 2000 mg doses, respectively. Comparison showed consistent pharmacokinetics between the doses and half-lives similar to those observed in adults in all but the youngest subjects (<6 months t1/2 1.6 hours). The mean meropenem clearance values were 5.8 ml/min/kg (6-12 years), 6.2 ml/min/kg (2-5 years), 5.3 ml/min/kg (6-23 months) and 4.3 ml/min/kg (2-5 months). Approximately 60% of the dose is excreted in urine over 12 hours as meropenem with a further 12% as metabolite. Meropenem concentrations in the CSF of children with meningitis are approximately 20% of concurrent plasma levels although there is significant inter-individual variability.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

The pharmacokinetics of meropenem in neonates requiring anti-infective treatment showed greater clearance in neonates with higher chronological or gestational age with an overall average half-life of 2.9 hours. Monte Carlo simulation based on a population PK model showed that a dose regimen of 20 mg/kg 8 hourly achieved 60%T>MIC for *P. aeruginosa* in 95% of pre-term and 91% of full term neonates.

Elderly
Pharmacokinetic studies in healthy elderly subjects (65-80 years) have shown a reduction in plasma clearance, which correlated with age-associated reduction in creatinine clearance, and a smaller reduction in non-renal clearance. No dose adjustment is required in elderly patients, except in cases of moderate to severe renal impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data
Animal studies indicate that meropenem is well tolerated by the kidney. Histological evidence of renal tubular damage was seen in mice and dogs only at doses of 2000 mg/kg and above after a single administration and above and in monkeys at 500 mg/kg in a 7-day study.

Meropenem is generally well tolerated by the central nervous system. Effects were seen in acute toxicity studies in rodent at doses exceeding 1000 mg/kg.

The IV LD_{50} of meropenem in rodents is greater that 2000 mg/kg.

In repeat dose studies of up to 6 months duration only minor effects were seen including a decrease in red cell parameters in dogs.

There was no evidence of mutagenic potential in a conventional test battery and no evidence of reproductive toxicity including teratogenic potential in studies in rats up to 750 mg/kg and in monkeys up to 360 mg/kg.

There was no evidence of increased sensitivity to meropenem in juveniles compared to adult animals. The intravenous formulation was well tolerated in animal studies.

The sole metabolite of meropenem had a similar profile of toxicity in animal studies.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients
Anhydrous sodium carbonate

6.2 Incompatibilities
This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life
4 years

After reconstitution:
Intravenous bolus injection administration

A solution for bolus injection is prepared by dissolving the drug product in water for injection to a final concentration of 50 mg/ml. Chemical and physical in-use stability for a prepared solution for bolus

injection has been demonstrated for 3 hours at up to 25 C or 12 hours under refrigerated conditions (2-8 C).

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbiological contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Intravenous infusion administration

A solution for infusion is prepared by dissolving the drug product in either 0.9% sodium chloride solution for infusion or 5% dextrose solution for infusion to a final concentration of 1 to 20 mg/ml. Chemical and physical in-use stability for a prepared solution for infusion using 0.9% sodium chloride solution has been demonstrated for 3 hours at up to 25 C or 24 hours under refrigerated conditions (2-8 C).

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbiological contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Reconstituted solution of the product in 5% dextrose solution should be used immediately.

The constituted solutions should not be frozen.

6.4 Special precautions for storage

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.
Do not store above 30°C.
Do not freeze the reconstituted solution.

6.5 Nature and contents of container

Meronem 500 mg
674 mg powder in a 20 ml Type 1 glass vial with stopper (grey halobutilic rubber with an aluminium cap)
The medicinal product is supplied in pack sizes of 1 or 10 vials.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Injection

Meropenem to be used for bolus intravenous injection should be constituted with sterile water for injection.

Infusion

For intravenous infusion meropenem vials may be directly constituted with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose solutions for infusion.

Each vial is for single use only.

Standard aseptic techniques should be used for solution preparation and administration.

The solution should be shaken before use.

ÓMEZ
LICA

F° 211
III F° 69
49

SILVIA (
TRADU

Mat. Cap
Mat. Pcia.
C.T.F

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00057/1535

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30/04/2012

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

17/07/2017

----------TRADUCCIÓN PÚBLICA ----------

Certificado N.° **PP10156433**----------

------**AGENCIA REGULATORIA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**------

----------**En nombre del Departamento de Salud** ----------

----------**CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO**(1) ----------

El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (se adjuntan notas explicativas)----------

País exportador (certificante): **REINO UNIDO** ----------

País importador (solicitante): **ARGENTINA**----------

1. Nombre y forma farmacéutica del medicamento: ----------

A) En el Reino Unido - Meronem IV 500 mg, POLVO PARA INYECCIÓN----------

B) En Argentina - Merozen, POLVO PARA INYECCIÓN- ----------

1.1 Principio(s) activos(s) (2) y cantidad(es) (3) por unidad de dosis: ----------

Principio activo	Cantidad por unidad de dosis
MEROPENEM TRIHIDRATO	570,000 mg

Se adjunta la composición cualitativa completa, incluyendo los excipientes.(4) -----

1.2 ¿Cuenta este producto con una autorización para introducirlo en el mercado para su uso en el país exportador? (5) *Sí*----------

1.3 ¿Se encuentra este medicamento en el mercado del país exportador? *Sí*---------

1.4 El medicamento no se encuentra en el mercado del país exportador debido a: N/A----------

2A.1 Licencia/Autorización de Comercialización del producto ----------

No. (7): **PL 00057/1535** ----------

Fecha de emisión: 13 de julio de 2017----------

2A.2 El nombre y la dirección del titular de la Licencia/Autorización de Comercialización del Producto son: ----------

Nombre: PFIZER LIMITED----------

Dirección: RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, REINO UNIDO----------

2A.3 Estatus del titular de la Licencia/Autorización de Comercialización (8): --------

c) no participa en la elaboración, envasado o rotulación de la forma farmacéutica pero es responsable de la calidad y distribución del producto. ----------

2A.3.1 Para las categorías b, c y d, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica son [9]: ----------
Ver la página adjunta de Fabricantes/Envasadores----------
2A.4 ¿Se adjunta el Resumen básico de la aprobación? [10] *No*----------
2A.5 ¿La información sobre el producto adjunta y aprobada por las autoridades oficiales es completa y coherente con la licencia de comercialización? [11] *Sí*--------
2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la licencia (nombre y dirección) [12]: [*en blanco*] ----------
No se incluye la sección 2.B ya que el producto mencionado en el presente certificado está autorizado en el Reino Unido [6] ----------
3. ¿La autoridad certificadora dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica? [14] N/A----------
SI LA RESPUESTA ES NO O NO APLICABLE, PASE A LA PREGUNTA 4. ----------
3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina (en años): [*en blanco*]----------
3.2 ¿Se ha inspeccionado el fabricante de este tipo de forma farmacéutica? [*en blanco*]----------
3.3 ¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? [15] [*en blanco*]----------
4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad certificadora en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento, incluyendo las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP)? [16] *Sí*----------
Si la respuesta es no, explicar. ----------
Información adicional: ----------
NINGUNA ----------
Dirección de la autoridad certificadora:----------
Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios, 10 South Colonnade, Canary Wharf, Londres E14 4PU, Reino Unido ----------
Teléfono: *+44 (0) 20 3080 6593* ----------
Nombre de la persona autorizada: *Mahmoodullah Khan* ----------
Firma: [*Hay una firma ilegible*]----------
Sello y fecha: 27 de julio de 2018 ----------

Nombre y domicilio de los fabricantes/envasadores [9] ----------

Fabricantes:----------

Nombre: ACS DOBFAR SPA ----------

Domicilio: VIALE ADDETTA 4/12, TRIBIANO, MILÁN, I-20067, ITALIA ----------

Nombre: ZAMBON SWITZERLAND LIMITED ----------

Domicilio: VIA INDUSTRIA N. 13, CADEMPINO, 6814, SUIZA ----------

Excipiente	Modificador	Cant. por unidad de dosis
CARBONATO DE SODIO ANHIDRO		104,000 mg

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **País:** Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. **El presente documento público ha sido firmado por:** Mahmoodullah Khan
3. **Quien actúa en calidad de:** Funcionario de la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para la Salud
4. **Y está revestido del sello/timbre de:** [No aplicable]

Certificado

5. **En:** Londres
6. **El día:** 13 de agosto de 2018
7. **Por:** el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Relaciones Exteriores y Asuntos de la Mancomunidad de Naciones
8. **Bajo el número:** APO-1038827
9. **Sello/timbre:** [*sello:*] Ministerio de Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad de Naciones; Londres
10. **Firma:** [*firma ilegible*] A. Hodges

La presente Apostilla no debe utilizarse en el Reino Unido y únicamente confirma la autenticidad de la firma, el sello o el timbre que aparece en el documento público adjunto del Reino Unido. No confirma la autenticidad del documento subyacente. Las apostillas adjuntas a documentos que han sido fotocopiados y certificados en el Reino Unido sólo confirman la firma del funcionario público del Reino Unido que ha realizado la certificación. No autentica de manera alguna ni la firma que aparece en el documento original ni el contenido del documento original.----------

En caso de que el presente documento se utilice en un país que no sea parte del Convenio de la Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa tal país. ----------

A los fines de verificar la presente apostilla, ingrese a www.verifyapostille.service.gov.uk. ----------

[*Sello en relieve*:] Ministerio de Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad de Naciones ----------

Notas explicativas ----------

1. Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación de un producto farmacéutico y de quien solicita el certificado en el Reino Unido. Cada certificado se refiere a un único producto porque los diferentes métodos de fabricación y la información aprobada pueden ser diferentes para diferentes formas de dosis y concentraciones. ----------
2. En la medida de lo posible, se han utilizado la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación nacional que no sea de propiedad exclusiva. ----------
3. La fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada. ----------
4. Es preferible proporcionar la fórmula cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización lo permite. ----------
5. Cuando corresponda, proporcionar la información sobre restricciones de venta, distribución o uso del producto que figure en la autorización. ----------
6. Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente. ----------
7. Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aún no está aprobado. ----------
8. Especificar si la persona responsable de la comercialización: ----------

(a) fabrica la forma farmacéutica y es responsable del aseguramiento de calidad y la liberación del producto; ----------

(b) empaca y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por otra empresa, pero es responsable del aseguramiento de calidad y la liberación del producto; ----

(c) no participa en la fabricación, el empaque o el rotulado de la forma farmacéutica, pero es responsable de la calidad y la liberación del producto -------

(d) no participa en ninguna de las actividades anteriores. ----------

9. Esta información es opcional y puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado, lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión. --

Cabe subrayar que: ----------

la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida;----------

en el Reino Unido, la fabricación de productos farmacéuticos solo está permitida en plantas de elaboración habilitadas. Cuando el titular de la autorización de comercialización o el solicitante estén en las situaciones previstas en los puntos (b), (c) o (d) de la nota 8, el titular de la autorización de comercialización es responsable de la fabricación de la forma farmacéutica.----------

10. Esto se refiere al documento, que algunas autoridades nacionales regulatorias acostumbran preparar, que resume la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización. La Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido no elabora tal documento. ----------

11. Esto se refiere a la información sobre el producto aprobada por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios, como la ficha técnica (*Summary of Product Characteristics*, SPC). ----------

12. En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe otorgarle este permiso a la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios. ----------

13. Indicar por cual razón el solicitante no ha solicitado el registro: ----------

(a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades – sobre todo tropicales– que no son endémicas en el Reino Unido; ----------

(b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;

(c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el Reino Unido; ----------

(d) el producto ha sido reformulado para respetar límites posológicos máximos diferentes para un ingrediente activo; ----------

(e) este tipo de producto no requiere una autorización de comercialización en el Reino Unido; ----------

(f) otra razón. ----------

14. "Sí" significa que la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios dispone de inspecciones periódicas a la planta de fabricación en la cual se elabora la forma farmacéutica. "No" significa que la fabricación se lleva a cabo en un país que no es el Reino Unido y que la Autoridad Regulatoria no lleva a cabo inspecciones. "No corresponde" significa que la fabricación tiene lugar en un país que no es el Reino Unido y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación. ----------

15. Los requisitos de las buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de los medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.° 823, 1992, Anexo 1). El Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.° 822, 1992, Anexo 1) ha elaborado recomendaciones específicamente aplicables a los productos biológicos. ----------

16. Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado están comprendidos en los casos (b), (c) o (d) de la nota 8 indicada arriba. Es de particular importancia cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación del producto. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar a los fabricantes responsables de cada etapa de la producción de la forma farmacéutica final, y el grado y tipo de control que eventualmente tenga sobre éstos. ----------

[*Pie de página de las páginas 1 a 7 del certificado original:*] Página 1-7 de 7 (sin incluir la información adicional) ----------

[*Sello en relieve:*] Ministerio de Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad de Naciones ----------

----------**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO** ----------

----------Impreso para el Certificado de producto farmacéutico ----------

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL ----------

Meronem IV 500 mg ----------

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Meronem IV 500 mg

Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 500 mg de meropenem anhidro.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 500 mg contiene 104 mg de carbonato de sodio que equivalen a, aproximadamente, 2 mEq de sodio (aproximadamente 45 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable o infusión.

Polvo blanco o amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Meronem está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía grave, incluso neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones durante el parto y después de él
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos
- Meningitis bacteriana aguda

Meronem puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se presuma que se debe a una infección bacteriana.

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produzca en asociación a cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente o que se presuma que está asociada a ellas.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las tablas a continuación aportan recomendaciones posológicas generales. ---------
La dosis administrada de meropenem y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, así como también la gravedad y la respuesta clínica. ----------
Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como las infecciones causadas por especies de bacterias menos sensibles (p. ej. enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* o el género *Acinetobacter*), o infecciones muy graves, puede ser particularmente apropiada 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 deben tener en cuenta otros factores para determinar la dosis cuando se trate a pacientes con insuficiencia renal (para más información, ver a continuación). ----
Adultos y Adolescentes ----------

	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía grave, incluso neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones intraabdominales complicadas	500 mg o 1 g
Infecciones durante el parto y después de él	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	1 g

Meropenem se administra normalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6). ----------
Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa rápida durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados de seguridad para avalar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa rápida. ----------

Insuficiencia renal ----------

En adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 ml/min, se debe ajustar la dosis como se indica a continuación. Los datos para avalar la aplicación de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g son limitados.

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 anterior)	**Frecuencia**
26-50	una unidad de dosis	cada 12 horas
10-25	la mitad de una unidad de dosis	cada 12 horas
<10	la mitad de una unidad de dosis	cada 24 horas

El meropenem 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 es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática (ver la sección 4.4). ----------

Dosis en pacientes de edad avanzada ----------

No se requiere ajustar la dosis en las personas de edad avanzada con función renal normal o con un aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min. ----------

Población pediátrica ----------

Niños menores de 3 meses ----------

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de meropenem en niños menores de 3 meses, ni se ha identificado la posología óptima. Sin embargo, los datos limitados de farmacocinética sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado (ver la sección 5.2). ----------

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

En la siguiente tabla se indican las posologías recomendadas: ----------

Infección	**Dosis cada 8 horas**
Neumonía grave, incluso neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica	10 o 20 mg/kg

Infección	Dosis cada 8 horas
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario	10 o 20 mg/kg
Infecciones intraabdominales complicadas	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

Niños con un peso superior a 50 kg----------

Se les debe administrar la dosis para adultos.----------

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.----------

Forma de administración----------

Meropenem se administra normalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver las secciones 6.2, 6.3 y 6.6). Alternativamente, se pueden administrar dosis intravenosas rápidas de meropenem de hasta 20 mg/kg durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa rápida.----------

Se pueden consultar las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su uso en la sección 6.6.----------

4.3 Contraindicaciones ----------

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.----------

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.----------

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo----------

En la selección de meropenem para tratar a un paciente en particular, se debe tener en cuenta si procede utilizar un agente antibacteriano carbapenémico en función de factores tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibióticos adecuados y el riesgo de elegirlo para bacterias resistentes a los carbapenémicos.----------

Resistencia de enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y el género *Acinetobacter* ----------

La resistencia a los antibióticos penémicos por parte de las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y el género *Acinetobacter* varía en toda la Unión Europea. El médico debe tener en cuenta la prevalencia local de resistencia de estas bacterias a los agentes penémicos. ----------

Reacciones de hipersensibilidad ----------

Como con todos los antibióticos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias y, ocasionalmente, mortales (ver las secciones 4.3 y 4.8).-

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenémicos, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden tener hipersensibilidad al meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con meropenem, se debe indagar sobre los antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. ----------

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

Colitis asociada a antibióticos----------

Con casi todos los agentes antibióticos, incluso meropenem, se han informado colitis y colitis pseudomembranosa asociadas a antibióticos, cuya gravedad puede ser leve o poner al paciente en riesgo de muerte. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacie6ntes que presenten diarrea durante o tras la administración del meropenem (ver la sección 4.8). Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con meropenem y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis. ----------

Convulsiones ----------

Durante el tratamiento con carbapenémicos, incluso con meropenem, se han notificado convulsiones con poca frecuencia (ver la sección 4.8). ----------

Control de la función hepática----------

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis), se debe controlar atentamente la función hepática durante el tratamiento con meropenem (ver la sección 4.8). ----------

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 ajustar la dosis (ver la sección 4.2). ----------

Seroconversión en el análisis de detección de antiglobulina directo (análisis de Coombs) ----------

Durante el tratamiento con meropenem, puede aparecer un resultado positivo en el análisis de Coombs, 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/valpromida (ver la sección 4.5). ----------

Meronem contiene sodio. ----------

Meronem 500 mg: este medicamento contiene, aproximadamente, 2 mEq de sodio por cada dosis de 500 mg. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas reducidas en sodio. ----------

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción ----------

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa, excepto con probenecid. ----------

Probenecid compite con meropenem por la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe la excreción renal de meropenem, con el consiguiente aumento de la vida media de eliminación y de la concentración plasmática del mismo. Se debe tener precaución si se administra probenecid concomitantemente con meropenem. -----

No se ha estudiado el potencial efecto del meropenem sobre la unión a las proteínas de otros medicamentos o su metabolismo. Sin embargo, la unión a las proteínas es tan baja que no son de esperar interacciones con otros compuestos debido a este mecanismo. ----------

Se han notificado reducciones de los niveles sanguíneos de ácido valproico cuando se lo administró concomitantemente con carbapenémicos; esto dio lugar a una reducción de un 60-100% de los niveles de ácido valproico en alrededor de dos días. Debido a la rápida aparición y al grado de reducción, no se considera que la coadministración de ácido valproico/valproato sódico/valpromida con carbapenémicos sea manejable, y por tanto debe evitarse (ver la sección 4.4). ----

Anticoagulantes orales ----------

La administración simultánea de antibióticos y warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Hay muchos informes de aumento de los efectos anticoagulantes de los agentes anticoagulantes administrados por vía oral, incluso la warfarina, en pacientes tratados concomitantemente con agentes antibacterianos. El riesgo puede variar en función de la infección de base, la edad y el estado general del paciente, de manera que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al incremento de la razón internacional normalizada (*International Normalised Ratio*, INR). Se recomienda monitorizar frecuentemente la INR durante la coadministración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales e inmediatamente después de finalizar el tratamiento. ----------

Población pediátrica----------

Los estudios de interacción se llevaron a cabo únicamente en adultos.----------

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia----------

Embarazo ----------

No existen datos, o son limitados, acerca de la utilización de meropenem en mujeres embarazadas. ----------

Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos respecto de la toxicidad reproductiva (ver la sección 5.3). ----------

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

Lactancia----------

Se ha informado la excreción de pequeñas cantidades de meropenem en la leche humana. Meropenem no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.----------

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas ----------

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al momento de conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han informado cefalea, parestesia y convulsiones con meropenem. ----------

4.8 Efectos no deseados ----------

Resumen del perfil de seguridad----------

En una revisión de 4872 pacientes con 5026 exposiciones al tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con meropenem que se informaron con mayor frecuencia fueron diarrea (2,3%), erupción (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1%). Los eventos adversos de laboratorio relacionados con meropenem que se informaron con mayor frecuencia fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de las enzimas hepáticas (1,5-4,3%). ----------

Tabla de riesgo de reacciones adversas ----------

En la siguiente tabla se recogen todas las reacciones adversas, clasificadas por órgano y sistema y frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se enumeran en orden decreciente de seriedad dentro de cada intervalo de frecuencia. ----------

Clasificación por órgano y sistema	**Frecuencia**	**Evento**
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitemia
	Poco frecuentes	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Angioedema, anafilaxis (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Parestesia
	Rara	Convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal

SILVIA (
TRADU

Mat. Cap
Mat. Pcia. c
C.T.P.

)MEZ
ICA

241
F° 89

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Evento
	Poco frecuentes	Colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4).
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea
	Poco frecuente	Aumento de bilirrubina sanguínea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupciones cutáneas, prurito
	Poco frecuentes	Urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	Desconocida	Reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Inflamación, dolor
	Poco frecuentes	Tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección

Población pediátrica----------

Meronem está aprobado para el uso en niños mayores de 3 meses. No hay indicios de un mayor riesgo de ninguna reacción adversa al fármaco en niños sobre la base de los limitados datos disponibles. Todos los informes recibidos coincidieron con los eventos observados en la población de adultos. ----------

Notificación de sospechas de reacciones adversas ----------

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sitio web del Programa Yellow Card Scheme en: www.mhra.gov.uk/yellowcard. ----------

4.9 Sobredosis ----------

Puede producirse una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta tal como se describe en la sección 4.2. La limitada experiencia posterior a la comercialización indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosis, éstas son consecuentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en cuanto a gravedad y desaparecen con el retiro o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos. ----------

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

La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito. ----------

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS ----------

5.1 Propiedades farmacodinámicas----------

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos de uso sistémico, carbapenémicos----------

Código ATC: J01DH02----------

Mecanismo de acción ----------

Meropenem ejerce su acción bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas, al ligarse a las proteínas de unión a penicilina (*penicilin-binding proteins*, PBP).----------

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)----------

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

Mecanismo de resistencia ----------

La resistencia bacteriana a meropenem puede aparecer como resultado de: (1) la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) la reducción de la afinidad de las **PBP** diana, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de expulsión, y (4) la producción de betalactamasa que puede hidrolizar los carbapenémicos. ----------

En la Unión Europea, se han notificado brotes localizados de infecciones causadas por bacterias resistentes a los fármacos carbapenémicos. ----------

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

Puntos de corte----------

A continuación, se indican los puntos de corte clínicos para la determinación de la CMI según el Comité Europeo de Antibiogramas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST). ----------

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

Organismo	**Sensible (S) (mg/l)**	**Resistente (R) (mg/l)**
Enterobacterias	≤2	>8
Seudomona	≤2	>8
Género *Acinetobacter*	≤2	>8
Estreptococos de los grupos A, B, C y G	nota 6	nota 6
Neumococo[1]	≤2	>2
Grupo de estreptococos *Viridans*[2]	≤2	>2
Enterococo	--	--
Estafilococo	nota 3	nota 3
Haemophilus influenzae[1,2] y *Moraxella catarrhalis*[2]	≤2	>2
Meningococo [2,4]	≤0,25	>0,25
Anaerobios grampositivos, excepto *Clostridium difficile*	≤2	>8
Anaerobios gramnegativos	≤2	> 8
Listeria monocytogenes	≤0,25	>0,25
Puntos de corte no relacionados con especies específicas[5]	≤2	>8

[1] Los puntos de corte de meropenem respecto de neumococo y *Haemophilus influenzae* en la meningitis son 0,25 mg/l (Sensible) y 1 mg/l (Resistente) ----------

[2] Los aislamientos con valores de CMI por encima del punto de corte sensible son muy raros o no se han notificado todavía. Se deben repetir las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de tales cepas aisladas y enviarlas a un laboratorio de referencia si se confirma el resultado. Las cepas aisladas confirmadas con valores de CMI por encima del punto de corte de resistencia actual deben notificarse como resistentes hasta que haya indicios acerca de la respuesta clínica. ----------

[3] La sensibilidad de los estafilococos a los fármacos carbapenémicos se deriva de la sensibilidad a la cefoxitina. ----------

[4] Los puntos de corte se refieren solo a la meningitis. ----------

[5] Los puntos de corte no relacionados con especies específicas han sido determinados usando datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Se emplean sólo para organismos que no tienen puntos de corte específicos. Los puntos de corte no relacionados con especies específicas se basan en las siguientes dosis: los puntos de corte según el EUCAST se aplican a meropenem 1000 mg tres veces al día administrado por vía intravenosa durante 30 minutos como la dosis más baja. Se tuvo en cuenta la dosis de 2 g 3 veces al día para las infecciones graves y el establecimiento del punto de corte S/R. ----------

[6] La sensibilidad a los betalactámidos por parte de los estreptococos de los grupos A, B, C y G se infiere a partir de su sensibilidad a la penicilina.----------

-- = No se recomiendan pruebas de sensibilidad, ya que la especie es un objetivo limitado para el tratamiento con el medicamento. Los aislamientos pueden ser informados como R sin análisis previo. ----------

Con respecto a especies seleccionadas, la prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, y es recomendable tener información local sobre dicha 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
Aerobias grampositivas
Enterococcus faecalis[S]
Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina) [£]
Especies de estafilococo (sensible a la meticilina), incluido *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Grupo B)
Grupo de *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus y S. intermedius)*
Neumococo
Streptococcus pyogenes (Grupo A)
Aerobias gramnegativas
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitides
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Anaerobias grampositivas
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Especies de peptoestreptococo *(incluidos P. micros, P anaerobius, P. magnus)*
Anaerobias gramnegativas
Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens
Especies en las que una resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobias grampositivas
Enterococcus faecium ST
Aerobias gramnegativas
Especies de *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa
Organismos inherentemente resistentes
Aerobios gramnegativos
Stenotrophomonas maltophilia
Especies de legionela
Otros microorganismos
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^{S} Especies que muestran sensibilidad natural intermedia.----------

$^{£}$ Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a meropenem.-

† Índice de resistencia ≥50% en uno o más de los países de la UE.----------

Muermo y melioidosis: El uso de meropenem en seres humanos se basa en pruebas *in vitro* de los datos de sensibilidad de *B. mallei* y *B.pseudomallei*, y en datos limitados en seres humanos. Los médicos encargados del tratamiento deben remitirse a los documentos nacionales o internacionales de consenso sobre el tratamiento del muermo y de la melioidosis.----------

5.2 Propiedades farmacocinéticas----------

En sujetos sanos, la semivida media plasmática es de, aproximadamente, 1 hora; el volumen de distribución medio es de, aproximadamente, 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es de 287 ml/min con 250 mg, que cae a 205 ml/min con 2 g. Las dosis de 500, 1000 y 2000 mg administrados mediante infusión durante

SILVIA C
TRADU

Mat. Cap
Mat. Pcia.
C.T.F

)MEZ
ICA

• 241
I F° 89
9

30 minutos dan lugar a valores de $C_{máx}$ media de, aproximadamente, 23, 49 y 115 µg/ml, respectivamente, y valores del AUC correspondientes de 39,3, 62,3 y 153 µg.h/ml. Los valores de $C_{máx}$ después de la infusión durante 5 minutos son 52 y 112 µg/ml tras dosis de 500 y 1000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a sujetos con función renal normal, no hay acumulación de meropenem. ----------

En un estudio en 12 pacientes que recibieron 1000 mg de meropenem cada 8 horas tras cirugía por infecciones intraabdominales, se observaron una $C_{máx}$ y semivida comparables a las de sujetos sanos, pero un mayor volumen de distribución, de 27 l. ----------

Distribución ----------

La unión a proteínas plasmáticas promedio de meropenem fue, aproximadamente, del 2% y fue independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos), la farmacocinética es biexponencial, pero es mucho menos evidente tras 30 minutos de infusión. Se ha demostrado que meropenem penetra de forma adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales: incluidos los pulmones, secreciones bronquiales, bilis, líquido cefalorraquídeo, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales. ----------

Biotransformación ----------

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

Eliminación ----------

Meropenem se excreta intacto, principalmente, a través de los riñones; aproximadamente el 70% (50-75%) de la dosis se excreta intacta en el término de 12 horas. Se recupera un 28% adicional como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal determinado y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular. ----------

Insuficiencia renal ----------

La insuficiencia renal da lugar a un AUC plasmático más elevado y una semivida más prolongada de meropenem. Existieron aumentos del AUC de 2,4 veces en pacientes con insuficiencia moderada (CrCL 33-74 ml/min), de 5 veces en presencia de insuficiencia grave (CrCL 4-23 ml/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL <2 ml/min), en comparación con sujetos sanos (CrCL >80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal, el AUC del metabolito microbiológicamente inactivo de anillo abierto también aumentó considerablemente. Se recomienda un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.2). ----------

Meropenem se elimina por hemodiálisis, donde el aclaramiento es, aproximadamente, 4 veces mayor durante la hemodiálisis que en pacientes anúricos. ----------

Insuficiencia hepática ----------

En un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica, no se observó efecto alguno 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 sujetos sanos con una función renal equivalente. Un modelo de población desarrollado a partir de los datos de 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía demostró que el volumen central depende del peso, y que la eliminación depende del aclaramiento de creatinina y de la edad. ----------

Población pediátrica ----------

En lactantes y niños con infección, la farmacocinética con dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de $C_{máx}$ aproximados a los observados en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg, respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética uniforme entre las dosis y las semividas, similar a la observada en los adultos, en todos los sujetos salvo los más jóvenes (<6 meses, $t_{1/2}$ 1,6 horas). Los valores medios de eliminación de meropenem fueron de 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 simultáneos, aunque existe una variabilidad significativa entre sujetos. ----------

La farmacocinética de meropenem en neonatos que necesitan tratamiento contra una infección mostró una eliminación mayor en neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una semivida promedio global de 2,9 horas. La simulación de Montecarlo basada en un modelo de población de FC mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un 60% T>CMI respecto de *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término. ----------

Pacientes de edad avanzada ----------

En los estudios de farmacocinética en sujetos sanos de edad avanzada (65-80 años), se observó una reducción en el aclaramiento plasmático, 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 geriátricos, excepto en casos de insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2) ----------

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad ----------

Los estudios en animales indican que meropenem se tolera adecuadamente por el riñón. Se observaron indicios histológicos de daño tubular renal en ratones y perros solamente con dosis de 2000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones, y en monos con 500 mg/kg en un estudio de 7 días. ----------

En general, meropenem se tolera de forma adecuada por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores con dosis por encima de los 1000 mg/kg. ----------

La DL_{50} intravenosa de meropenem en roedores es superior a los 2000 mg/kg. ------

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

ÓMEZ
LICA

Fº 241
III Fº 89
49

SILVIA C
TRADU

Mat. Cap
Mat. Pcia. (
C.T.F

En los estudios en ratas con dosis de hasta 750 mg/kg y en monos con dosis de hasta 360 mg/kg, no hubo indicios de potencial mutágeno en una serie de pruebas convencionales, ni tampoco de toxicidad reproductiva, incluido el potencial teratógeno. ----------

No hubo indicios de aumento de la sensibilidad a meropenem en animales jóvenes en comparación con los adultos. La formulación intravenosa se toleró satisfactoriamente en los estudios con animales. ----------

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS ----------

6.1 Lista de excipientes ----------

Carbonato de sodio anhidro ----------

6.2 Incompatibilidades ----------

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. ----------

6.3 Periodo de validez ----------

4 años ----------

Tras la reconstitución: ----------

Administración mediante inyección intravenosa rápida ----------

La solución para inyección intravenosa rápida se prepara mediante la disolución del medicamento en agua para preparaciones inyectables hasta una concentración final de 50 mg/ml. La estabilidad química y física en uso de la solución preparada para inyección intravenosa rápida se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura de hasta 25 °C o 12 horas si se encuentra refrigerada (2-8 °C). --------

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de apertura/ reconstitución/ dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto se debe utilizar de inmediato. ----------

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

Administración mediante infusión intravenosa ----------

La solución para infusión se prepara mediante la disolución del medicamento en solución salina al 0,9% para infusión o solución glucosada al 5% para infusión hasta

una concentración final de 1 a 20 mg/ml. La estabilidad química y física en uso de la solución preparada para infusión con solución salina al 0,9% se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura de hasta 25 °C o 24 horas si se encuentra refrigerada (2-8 °C).----------

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de apertura/ reconstitución/ dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto se debe utilizar de inmediato. ----------

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

La solución reconstituida del producto en solución glucosada al 5% se debe utilizar de inmediato.----------

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar. ----------

6.4 Precauciones especiales de conservación ----------

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver la sección 6.3 ----------

No conservar a una temperatura superior a los 30 °C. ----------

No congelar la solución reconstituida. ----------

6.5 Naturaleza y contenido del envase ----------

Meronem 500 mg ----------

674,4 mg de polvo en un vial de 20 ml de vidrio Tipo I con tapón (caucho butilo halogenado de color gris con tapa de aluminio)----------

El medicamento se presenta en tamaños de envase de 1 o 10 viales. ----------

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. ----------

6.6 Precauciones especiales de eliminación ----------

Inyección ----------

Para el uso mediante inyección intravenosa rápida, meropenem se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables. ----------

Infusión ----------

Para la administración mediante infusión, los viales de meropenem se pueden reconstituir directamente con soluciones para infusión de cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.----------

Cada vial se puede utilizar solo una vez. ----------

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.----------
La solución se debe agitar antes de utilizar.----------
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales desechables debe realizarse de acuerdo con la normativa local.----------

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN ----------
Pfizer Limited----------
Ramsgate Road ----------
Sandwich ----------
Kent ----------
CT13 9NJ ----------
Reino Unido ----------

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN ----------
PL 00057/1535----------

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN---
30/4/2012----------

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO ----------
17/7/2017----------

[Se observa un timbre en el margen inferior derecho de las páginas del Resumen de características del producto original:] DEPARTAMENTO DE SALUD ----------
*Es **TRADUCCIÓN FIEL** al **CASTELLANO**, extendida en 26 (veintiséis) páginas, del documento de su referencia en **INGLÉS** que tengo a la vista y al cual me remito.*
En Buenos Aires, a los 27 días del mes de agosto de 2018. ----------

COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
Corresponde a la Legalización
N° 64503/18
FRANCO MAGGIORINI

SILVIA CRISTINA GÓMEZ
TRADUCTORA PÚBLICA
INGLÉS
Mat. Cap. Fed. T° VIII F° 241
Mat. Pcia. de Bs. As. T° VIII F° 89
C.T.P.C.B.A. N° 1849

[redacted]

ÓMEZ
LICA

F° 241
III F° 89
49

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes al/a la Traductor/a Público/a GÓMEZ, SILVIA CRISTINA que obran en los registros de esta institución, en el folio 241 del Tomo 8 en el idioma INGLÉS

Legalización número: **64503**

Buenos Aires, 28/08/2018

GUSTAVO A. SIGALOFF
JEFE DE LEGALIZACIONES
COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control interno: 39400764503

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20 305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.
The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.
THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.
LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.
LA VALIDITÁ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.
A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.
DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY

On behalf of the Department of Health

CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT (1)

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organisation (explanatory notes are attached)

Exporting (certifying) country: **UNITED KINGDOM**

Importing (requesting) country: **ARGENTINA**

1 Name and dosage form of the product:

A) In the United Kingdom - Meronem IV 1g, POWDER FOR INJECTION

B) In ARGENTINA - Merozen, POWDER FOR INJECTION

1.1 Active ingredient(s) (2) and amount(s) (3) per unit dose:

Active Ingredient(s)	Amount per unit dose
MEROPENEM TRIHYDRATE	1140.000 MG

For complete qualitative composition including excipients, see attached. (4)

1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? (5) Yes

1.3 Is this product actually on the market in the exporting country? Yes

1.4 The product is not on the market in the exporting country because

N/A

IF-2018-48703243-APN-D[illegible]#ANMAT

2A.1 Product Licence/Marketing Authorisation

Number (7): **PL 00057/1536**

Date of Issue: 13 July 2017

2A.2 The name and address of the Product Licence/Marketing Authorisation holder are:

Name: PFIZER LIMITED

Address: RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, UNITED KINGDOM

2A.3 Status of the Product Licence/Marketing Authorisation holder (8):

c) is not involved in manufacturing, packaging or labelling the dosage form but is responsible for the quality and release of the product

2A.3.1 For categories b,c and d the names and address of the manufacturing site where the dosage form is produced are (9):

See attached page for Manufacturers/Packagers

2A.4 Is Summary Basis of Approval appended? (10) No

2A.5 Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the licence? (11) Yes

2A.6 Applicant for certificate, if different from licence holder (name and address) (12) :

Name:

Address:

Section 2B is not included because the product named in this certificate is licensed in the UK(6)

3	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? (14)	N/A

IF NO OR NOT APPLICABLE PROCEED TO QUESTION 4

3.1	Periodicity of routine inspections (years)	
3.2	Has the manufacturer of this type of dosage form been inspected?	
3.3	Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organisation ? (15)	
4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product including Good Manufacturing Practice (GMP)? (16)	Yes

If No, explain

Additional Information:

NONE

Address of certifying authority:

The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,
10 South Colonnade, Canary Wharf, London E14 4PU, United Kingdom

Telephone Number: +44 (0) 20 3080 6593

Name of authorised person: Mahmoodullah Khan

Signature:

Stamp and Date: 27 July 2018

IF-2018-48703243-APN-D[illegible]#ANMAT

NA GÓMEZ
PÚBLICA
S
° VIII F° 241
i. T° VIII F° 89
N° 1849

SILVIA
TRA

Mat. C
Mat. Pci
C

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	**Country:** Pays / Pais:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
	This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2.	**Has been signed by** a été signé par ha sido firmado por	Mahmoodullah Khan
3.	**Acting in the capacity of** agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Official of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
4.	**Bears the seal / stamp of** est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	Not applicable

Certified

Attesté / Certificado

5.	**at** á / en	London	6.	**the** le / el día	13 August 2018
7.	**by** par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs			
8.	**Number** sous no / bajo el numero	APO-1038826			
9.	**Seal / stamp** Sceau / timbre Sello / timbre	FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON	10.	**Signature** Signature Firma	A. Hodges

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

Names and Addresses of Manufacturers/Packagers [9]

Manufacturers

Name:	ACS DOBFAR SPA
Address:	VIALE ADDETTA 4/12, TRIBIANO, MILAN, I-20067, ITALY
Name:	ZAMBON SWITZERLAND LIMITED
Address:	VIA INDUSTRIA N.13, CADEMPINO, 6814, SWITZERLAND

Excipient	Modifier	Amount per unit dose
SODIUM CARBONATE ANHYDROUS		208.000 MG

IF-2018-48703243-APN-D[illegible]#ANMAT

Explanatory Notes

1. This certificate, which is in the form recommended by WHO, establishes the status of the pharmaceutical product and of the applicant for the certificate in the UK. It is for a single product only since manufacturing arrangements and approved information for different dosage forms and different strengths can vary.

2. Whenever possible International Non-proprietary Names (Inns) or national non-proprietary names have been used.

3. The formula (complete composition) of the dosage form should be given on the certificate or be appended.

4. Details of the quantitative composition are preferred but their provision is subject to the agreement of the Marketing Authorisation holder.

5. When applicable, append details of any restriction applied to the sale, distribution or administration of the product that is specified in the Marketing Authorisation.

6. Sections 2A and 2B are mutually exclusive.

7. Indicate when applicable if the licence is provisional or the product has not yet been approved.

8. Specify whether the person responsible for placing the product on the market:

   (a) manufactures the dosage form and is responsible for the quality assurance and release of the product.
   (b) packages and/or labels a dosage form manufactured by another company but is responsible for the quality assurance and release of the product.
   (c) is not involved in manufacturing, packaging or labelling the dosage form but is responsible for the quality and release of the product.
   (d) is involved in none of the above.

9. This information is optional and can be provided only with the permission of the product-licence holder or, in the case of non-registered products, the applicant. Non-completion of this section indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information.

   It should be noted that:

   information concerning the site of manufacture is part of the Marketing Authorisation. If the manufacturing site is changed the licence must be updated or it will cease to be valid.

   in the UK manufacture of pharmaceutical products is only permitted on licensed manufacturing sites. When the product-licence holder or applicant conforms to status (b), (c) or (d) as described in note 8 above the Manufacturing Licence holder is responsible for the manufacture of the dosage form.

10. This refers to the document prepared by some national regulatory authorities that summarises the technical basis on which the product has been licensed. The UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency does not prepare such a document.

11. This refers to product information approved by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency such as a Summary of Product Characteristics (SPC).

12. In this circumstance permission for issuing the certificate is required from the Marketing Authorisation holder. This permission must be provided to the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency by the applicant.

13. Please indicate the reason that the applicant has provided for not requesting registration:

    (a) the product has been developed exclusively for the treatment of conditions - particularly tropical diseases - not endemic in the UK.
    (b) the product has been reformulated with a view to improving its stability under tropical conditions.
    (c) the product has been reformulated to exclude excipients not approved for use in pharmaceutical products in the UK.
    (d) the product has been reformulated to meet a different maximum dosage limit for an active ingredient.
    (e) this type of product does not require a Marketing Authorisation in the UK.
    (f) any other reason.

14. "Yes" means the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency arranges periodic inspections of the manufacturing plant in which the dosage form is produced. "No" means that manufacture is taking place in a country other than the UK and inspections are not carried out by any Regulatory Authority. "Not applicable" means that manufacture is taking place in a country other than the UK and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.

15. The requirements of good practices in the manufacture and quality control of drugs referred to in the certificate are those included in the thirty second report of the Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series, No. 823, 1992, Annex 1). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardisation (WHO Technical Report Series No. 822, 1992, Annex 1).

16. This section is to be completed when the product-licence holder or applicant conforms to status (b), (c) or (d) as described in note 8 above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the certifying authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the finished dosage form and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties.

IF-2018-48703243-APN-D

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Meronem IV 1g

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Meronem IV 1 g

Each vial contains meropenem trihydrate equivalent to 1 g anhydrous meropenem.

Excipients with known effect:

Each 1 g vial contains 208 mg sodium carbonate which equates to approximately 4 mEq of sodium (approximately 90 mg).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection or infusion.

A white to light yellow powder.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Meronem is indicated for the treatment of the following infections in adults and children aged 3 months and older (see sections 4.4 and 5.1):

- Severe pneumonia, including hospital and ventilator-associated pneumonia.
- Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis
- Complicated urinary tract infections
- Complicated intra-abdominal infections
- Intra- and post-partum infections
- Complicated skin and soft tissue infections
- Acute bacterial meningitis

Meronem may be used in the management of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection.

Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The tables below provide general recommendations for dosing.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

The dose of meropenem administered and the duration of treatment should take into account the type of infection to be treated, including its severity, and the clinical response.

A dose of up to 2 g three times daily in adults and adolescents and a dose of up to 40 mg/kg three times daily in children may be particularly appropriate when treating some types of infections, such as infections due to less susceptible bacterial species (e.g. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), or very severe infections.

Additional considerations for dosing are needed when treating patients with renal insufficiency (see further below).

Adults and Adolescents

	Dose to be administered every 8 hours
Severe pneumonia including hospital and ventilator-associated pneumonia.	500 mg or 1 g
Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis	2 g
Complicated urinary tract infections	500 mg or 1 g
Complicated intra-abdominal infections	500 mg or 1 g
Intra- and post-partum infections	500 mg or 1 g
Complicated skin and soft tissue infections	500 mg or 1 g
Acute bacterial meningitis	2 g
Management of febrile neutropenic patients	1 g

Meropenem is usually given by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes (see sections 6.2, 6.3 and 6.6).

Alternatively, doses up to 1 g can be given as an intravenous bolus injection over approximately 5 minutes. There are limited safety data available to support the administration of a 2 g dose in adults as an intravenous bolus injection.

Renal impairment

The dose for adults and adolescents should be adjusted when creatinine clearance is less than 51 ml/min, as shown below. There are limited data to support the administration of these dose adjustments for a unit dose of 2 g.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Creatinine clearance (ml/min)	Dose (based on "unit" dose range of 500 mg or 1 g or 2 g, see table above)	Frequency
26-50	one unit dose	every 12 hours
10-25	half of one unit dose	every 12 hours
<10	half of one unit dose	every 24 hours

Meropenem is cleared by haemodialysis and haemofiltration. The required dose should be administered after completion of the haemodialysis cycle.

There are no established dose recommendations for patients receiving peritoneal dialysis.

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment (see section 4.4**Error! Reference source not found.**).

Dose in elderly patients
No dose adjustment is required for the elderly with normal renal function or creatinine clearance values above 50 ml/min.

Paediatric population

Children under 3 months of age
The safety and efficacy of meropenem in children under 3 months of age have not been established and the optimal dose regimen has not been identified. However, limited pharmacokinetic data suggest that 20 mg/kg every 8 hours may be an appropriate regimen (see section 5.2).

Children from 3 months to 11 years of age and up to 50 kg body weight
The recommended dose regimens are shown in the table below:

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Infection	Dose to be administered every 8 hours
Severe pneumonia including hospital and ventilator-associated pneumonia	10 or 20 mg/kg
Broncho-pulmonary infections in cystic fibrosis	40 mg/kg
Complicated urinary tract infections	10 or 20 mg/kg
Complicated intra-abdominal infections	10 or 20 mg/kg
Complicated skin and soft tissue infections	10 or 20 mg/kg
Acute bacterial meningitis	40 mg/kg
Management of febrile neutropenic patients	20 mg/kg

Children over 50 kg body weight
The adult dose should be administered.

There is no experience in children with renal impairment.

Method of administration

Meropenem is usually given by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes (see sections 6.2, 6.3, and 6.6). Alternatively, meropenem doses of up to 20 mg/kg may be given as an intravenous bolus over approximately 5 minutes. There are limited safety data available to support the administration of a 40 mg/kg dose in children as an intravenous bolus injection.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Hypersensitivity to any other carbapenem antibacterial agent.

Severe hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction, severe skin reaction) to any other type of betalactam antibacterial agent (e.g. penicillins or cephalosporins).

4.4 Special warnings and precautions for use

The selection of meropenem to treat an individual patient should take into account the appropriateness of using a carbapenem antibacterial agent based on factors such as severity of the infection, the prevalence of resistance to other suitable antibacterial agents and the risk of selecting for carbapenem-resistant bacteria.

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. resistance

Resistance to penems of *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter* spp. varies across the European Union. Prescribers are advised to take into account the local prevalence of resistance in these bacteria to penems.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Hypersensitivity reactions
As with all beta-lactam antibiotics, serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions have been reported (see sections 4.3 and 4.8).

Patients who have a history of hypersensitivity to carbapenems, penicillins or other beta-lactam antibiotics may also be hypersensitive to meropenem. Before initiating therapy with meropenem, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics.

If a severe allergic reaction occurs, the medicinal product should be discontinued and appropriate measures taken.

Antibiotic-associated colitis
Antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with nearly all anti-bacterial agents, including meropenem, and may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of meropenem (see section 4.8). Discontinuation of therapy with meropenem and the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Seizures
Seizures have infrequently been reported during treatment with carbapenems, including meropenem (see section 4.8).

Hepatic function monitoring
Hepatic function should be closely monitored during treatment with meropenem due to the risk of hepatic toxicity (hepatic dysfunction with cholestasis and cytolysis) (see section 4.8).

Use in patients with liver disease: patients with pre-existing liver disorders should have liver function monitored during treatment with meropenem. There is no dose adjustment necessary (see section 4.2).

Direct antiglobulin test (Coombs test) seroconversion
A positive direct or indirect Coombs test may develop during treatment with meropenem.

Concomitant use with valproic acid/sodium valproate/valpromide
The concomitant use of meropenem and valproic acid/sodium valproate/valpromide is not recommended (see section 4.5).

Meronem contains sodium.

Meronem 1 g: This medicinal product contains approximately 4 mEq of sodium per 1 g dose which should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

SILVIA C
TRADU

Mat. Cap
Mat. Pcia.
C.T.I

ÓMEZ
LICA

Fº 241
III Fº 69
49

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific medicinal product interaction studies other than probenecid were conducted.

Probenecid competes with meropenem for active tubular secretion and thus inhibits the renal excretion of meropenem with the effect of increasing the elimination half-life and plasma concentration of meropenem. Caution is required if probenecid is co-administered with meropenem.

The potential effect of meropenem on the protein binding of other medicinal products or metabolism has not been studied. However, the protein binding is so low that no interactions with other compounds would be expected on the basis of this mechanism.

Decreases in blood levels of valproic acid have been reported when it is co-administered with carbapenem agents resulting in a 60-100 % decrease in valproic acid levels in about two days. Due to the rapid onset and the extent of the decrease, co-administration of valproic acid/sodium valproate/valpromide with carbapenem agents is not considered to be manageable and therefore should be avoided (see section 4.4).

Oral anti-coagulants

Simultaneous administration of antibiotics with warfarin may augment its anti-coagulant effects. There have been many reports of increases in the anti-coagulant effects of orally administered anti-coagulant agents, including warfarin in patients who are concomitantly receiving antibacterial agents. The risk may vary with the underlying infection, age and general status of the patient so that the contribution of the antibiotic to the increase in INR (international normalised ratio) is difficult to assess. It is recommended that the INR should be monitored frequently during and shortly after co-administration of antibiotics with an oral anti-coagulant agent.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of meropenem in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of meropenem during pregnancy.

Breast-feeding

Small amounts of meropenem have been reported to be excreted in human milk. Meropenem should not be used in breast-feeding women unless the potential benefit for the mother justifies the potential risk to the baby.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed. However, when driving or operating machines, it should be taken into account that headache, paraesthesia and convulsions have been reported for meropenem.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In a review of 4,872 patients with 5,026 meropenem treatment exposures, meropenem-related adverse reactions most frequently reported were diarrhoea (2.3%), rash (1.4%), nausea/vomiting (1.4%) and injection site inflammation (1.1%). The most commonly reported meropenem-related laboratory adverse events were thrombocytosis (1.6%) and increased hepatic enzymes (1.5-4.3%).

Tabulated risk of adverse reactions

In the table below all adverse reactions are listed by system organ class and frequency: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to <1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to <1/100); rare (≥ 1/10,000 to <1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Frequency	Event
Infections and infestations	Uncommon	oral and vaginal candidiasis
Blood and lymphatic system disorders	Common	thrombocythaemia
	Uncommon	eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocytosis, haemolytic anaemia
Immune system disorders	Uncommon	angioedema, anaphylaxis (see sections 4.3 and 4.4)
Nervous system disorders	Common	headache
	Uncommon	paraesthesiae
	Rare	convulsions (see section 4.4)
Gastrointestinal disorders	Common	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain
	Uncommon	antibiotic-associated colitis (see section 4.4)
Hepatobiliary disorders	Common	transaminases increased, blood alkaline phosphatase increased, blood lactate dehydrogenase increased.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

System Organ Class	Frequency	Event
	Uncommon	blood bilirubin increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash, pruritus
	Uncommon	urticaria, toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme.
	Not known	Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome)
Renal and urinary disorders	Uncommon	blood creatinine increased, blood urea increased
General disorders and administration site conditions	Common	inflammation, pain
	Uncommon	Thrombophlebitis, pain at the injection site

Paediatric population

Meronem is licensed for children over 3 months of age. There is no evidence of an increased risk of any adverse drug reaction in children based on the limited available data. All reports received were consistent with events observed in the adult population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme website: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Relative overdose may be possible in patients with renal impairment if the dose is not adjusted as described in section 4.2. Limited post-marketing experience indicates that if adverse reactions occur following overdose, they are consistent with the adverse reaction profile described in section 4.8, are generally mild in severity and resolve on withdrawal or dose reduction. Symptomatic treatments should be considered.

In individuals with normal renal function, rapid renal elimination will occur.

Haemodialysis will remove meropenem and its metabolite.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systemic use, carbapenems
ATC code: J01DH02

Mechanism of action

Meropenem exerts its bactericidal activity by inhibiting bacterial cell wall synthesis in Gram-positive and Gram-negative bacteria through binding to penicillin-binding proteins (PBPs).

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) relationship

Similar to other beta-lactam antibacterial agents, the time that meropenem concentrations exceed the MIC (T>MIC) has been shown to best correlate with efficacy. In preclinical models meropenem demonstrated activity when plasma concentrations exceeded the MIC of the infecting organisms for approximately 40% of the dosing interval. This target has not been established clinically.

Mechanism of resistance

Bacterial resistance to meropenem may result from: (1) decreased permeability of the outer membrane of Gram-negative bacteria (due to diminished production of porins) (2) reduced affinity of the target PBPs (3) increased expression of efflux pump components, and (4) production of beta-lactamases that can hydrolyse carbapenems.

Localised clusters of infections due to carbapenem-resistant bacteria have been reported in the European Union.

There is no target-based cross-resistance between meropenem and agents of the quinolone, aminoglycoside, macrolide and tetracycline classes. However, bacteria may exhibit resistance to more than one class of antibacterial agents when the mechanism involved include impermeability and/or an efflux pump(s).

Breakpoints

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints for MIC testing are presented below.

EUCAST clinical MIC breakpoints for meropenem (2013-02-11, v 3.1)

Organism	Susceptible (S) (mg/l)	Resistant (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus groups A, B, C and G	note 6	note 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Organism	Susceptible (S) (mg/l)	Resistant (R) (mg/l)
Viridans group *streptococci*[2]	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp.	note 3	note 3
Haemophilus influenzae[1, 2] *and Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0.25	> 0.25
Gram-positive anaerobes except *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Gram-negative anaerobes	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0.25	> 0.25
Non-species related breakpoints[5]	≤ 2	> 8

[1] Meropenem breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in meningitis are 0.25 mg/l (Susceptible) and 1 mg/l (Resistant).

[2] Isolates with MIC values above the susceptible breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC values above the current resistant breakpoint they should be reported resistant.

[3] Susceptibility of staphylococci to carbapenems is inferred from the cefoxitin susceptibility.

[4] Breakpoints relate to meningitis only.

[5] Non-species related breakpoints have been determined using PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for organisms that do not have specific breakpoints. Non species related breakpoints are based on the following dosages: EUCAST breakpoints apply to meropenem 1000 mg x 3 daily administered intravenously over 30 minutes as the lowest dose. 2 g x 3 daily was taken into consideration for severe infections and in setting the I/R breakpoint.

6 The beta-lactam susceptibility of streptococcus groups A, B, C and G is inferred from the penicillin susceptibility.

-- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the drug. Isolates may be reported as R without prior testing.

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

The following table of pathogens listed is derived from clinical experience and therapeutic guidelines.

Commonly susceptible species

Gram-positive aerobes

Enterococcus faecalis[$]

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

*Staphylococcus aureus (*methicillin-susceptible)[£]
Staphylococcus species (methicillin-susceptible) including *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Group B)
Streptococcus milleri group (*S. anginosus, S. constellatus,* and *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (Group A)

Gram-negative aerobes
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitides
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Gram-positive anaerobes
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus species (including *P. micros, P anaerobius, P. magnus*)

Gram-negative anaerobes
Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis group
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Species for which acquired resistance may be a problem
Gram-positive aerobes
Enterococcus faecium[$†]

Gram-negative aerobes
Acinetobacter species
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

SILVIA C
TRADU

Mat. Cap
Mat. Pcia.
C.T.F

ÓMEZ
LICA

F° 241
III F° 89
19

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Inherently resistant organisms
Gram-negative aerobes
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Other micro-organisms
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[$] Species that show natural intermediate susceptibility
[£] All methicillin-resistant staphylococci are resistant to meropenem
[†] Resistance rate ≥ 50% in one or more EU countries.

Glanders and melioidosis: Use of meropenem in humans is based on *in vitro B.mallei* and *B. pseudomallei* susceptibility data and on limited human data. Treating physicians should refer to national and/or international consensus documents regarding the treatment of glanders and melioidosis.

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy subjects the mean plasma half-life is approximately 1 hour; the mean volume of distribution is approximately 0.25 l/kg (11-27 l) and the mean clearance is 287 ml/min at 250 mg falling to 205 ml/min at 2 g. Doses of 500, 1000 and 2000 mg doses infused over 30 minutes give mean Cmax values of approximately 23, 49 and 115 µg/ml respectively, corresponding AUC values were 39.3, 62.3 and 153 µg.h/ml. After infusion over 5 minutes Cmax values are 52 and 112 µg/ml after 500 and 1000 mg doses respectively. When multiple doses are administered 8-hourly to subjects with normal renal function, accumulation of meropenem does not occur.

A study of 12 patients administered meropenem 1000 mg 8 hourly post-surgically for intra-abdominal infections showed a comparable Cmax and half-life to normal subjects but a greater volume of distribution 27 l.

Distribution

The average plasma protein binding of meropenem was approximately 2% and was independent of concentration. After rapid administration (5 minutes or less) the pharmacokinetics are biexponential but this is much less evident after 30 minutes infusion. Meropenem has been shown to penetrate well into several body fluids and tissues: including lung, bronchial secretions, bile, cerebrospinal fluid, gynaecological tissues, skin, fascia, muscle, and peritoneal exudates.

Biotransformation

Meropenem is metabolised by hydrolysis of the beta-lactam ring generating a microbiologically inactive metabolite. In vitro meropenem shows reduced susceptibility to hydrolysis by human dehydropeptidase-I (DHP-I) compared to imipenem and there is no requirement to co-administer a DHP-I inhibitor.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

Elimination
Meropenem is primarily excreted unchanged by the kidneys; approximately 70% (50 –75%) of the dose is excreted unchanged within 12 hours. A further 28% is recovered as the microbiologically inactive metabolite. Faecal elimination represents only approximately 2% of the dose. The measured renal clearance and the effect of probenecid show that meropenem undergoes both filtration and tubular secretion.

Renal insufficiency
Renal impairment results in higher plasma AUC and longer half-life for meropenem. There were AUC increases of 2.4 fold in patients with moderate impairment (CrCL 33-74 ml/min), 5 fold in severe impairment (CrCL 4-23 ml/min) and 10 fold in haemodialysis patients (CrCL <2 ml/min) when compared to healthy subjects (CrCL >80 ml/min). The AUC of the microbiologically inactive ring opened metabolite was also considerably increased in patients with renal impairment. Dose adjustment is recommended for patients with moderate and severe renal impairment (see section 4.2).

Meropenem is cleared by haemodialysis with clearance during haemodialysis being approximately 4 times higher than in anuric patients.

Hepatic insufficiency
A study in patients with alcoholic cirrhosis shows no effect of liver disease on the pharmacokinetics of meropenem after repeated doses.

Adult patients
Pharmacokinetic studies performed in patients have not shown significant pharmacokinetic differences versus healthy subjects with equivalent renal function. A population model developed from data in 79 patients with intra-abdominal infection or pneumonia, showed a dependence of the central volume on weight and the clearance on creatinine clearance and age.

Paediatric population
The pharmacokinetics in infants and children with infection at doses of 10, 20 and 40 mg/kg showed Cmax values approximating to those in adults following 500, 1000 and 2000 mg doses, respectively. Comparison showed consistent pharmacokinetics between the doses and half-lives similar to those observed in adults in all but the youngest subjects (<6 months t1/2 1.6 hours). The mean meropenem clearance values were 5.8 ml/min/kg (6-12 years), 6.2 ml/min/kg (2-5 years), 5.3 ml/min/kg (6-23 months) and 4.3 ml/min/kg (2-5 months). Approximately 60% of the dose is excreted in urine over 12 hours as meropenem with a further 12% as metabolite. Meropenem concentrations in the CSF of children with meningitis are approximately 20% of concurrent plasma levels although there is significant inter-individual variability.

The pharmacokinetics of meropenem in neonates requiring anti-infective treatment showed greater clearance in neonates with higher chronological or gestational age with an overall average half-life of 2.9

hours. Monte Carlo simulation based on a population PK model showed that a dose regimen of 20 mg/kg 8 hourly achieved 60%T>MIC for *P. aeruginosa* in 95% of pre-term and 91% of full term neonates.

Elderly
Pharmacokinetic studies in healthy elderly subjects (65-80 years) have shown a reduction in plasma clearance, which correlated with age-associated reduction in creatinine clearance, and a smaller reduction in non-renal clearance. No dose adjustment is required in elderly patients, except in cases of moderate to severe renal impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

Animal studies indicate that meropenem is well tolerated by the kidney. Histological evidence of renal tubular damage was seen in mice and dogs only at doses of 2000 mg/kg and above after a single administration and above and in monkeys at 500 mg/kg in a 7-day study.

Meropenem is generally well tolerated by the central nervous system. Effects were seen in acute toxicity studies in rodent at doses exceeding 1000 mg/kg.

The IV LD_{50} of meropenem in rodents is greater that 2000 mg/kg.

In repeat dose studies of up to 6 months duration only minor effects were seen including a decrease in red cell parameters in dogs.

There was no evidence of mutagenic potential in a conventional test battery and no evidence of reproductive toxicity including teratogenic potential in studies in rats up to 750 mg/kg and in monkeys up to 360 mg/kg.

There was no evidence of increased sensitivity to meropenem in juveniles compared to adult animals. The intravenous formulation was well tolerated in animal studies.

The sole metabolite of meropenem had a similar profile of toxicity in animal studies.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Anhydrous sodium carbonate

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

4 years

After reconstitution:
Intravenous bolus injection administration

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

A solution for bolus injection is prepared by dissolving the drug product in water for injection to a final concentration of 50 mg/ml. Chemical and physical in-use stability for a prepared solution for bolus injection has been demonstrated for 3 hours at up to 25 °C or 12 hours under refrigerated conditions (2-8 °C).

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbiological contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Intravenous infusion administration

A solution for infusion is prepared by dissolving the drug product in either 0.9% sodium chloride solution for infusion or 5% dextrose solution for infusion to a final concentration of 1 to 20 mg/ml. Chemical and physical in-use stability for a prepared solution for infusion using 0.9% sodium chloride solution has been demonstrated for 3 hours at up to 25 °C or 24 hours under refrigerated conditions (2-8 °C).

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbiological contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Reconstituted solution of the product in 5% dextrose solution should be used immediately.

The constituted solutions should not be frozen.

6.4 Special precautions for storage

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.
Do not store above 30°C.
Do not freeze the reconstituted solution.

6.5 Nature and contents of container

Meronem 1 g
1348 mg powder in a 30 ml Type 1 glass vial with stopper (grey halobutilic rubber with an aluminium cap)

The medicinal product is supplied in pack sizes of 1 or 10 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Injection

Meropenem to be used for bolus intravenous injection should be constituted with sterile water for injection.

Infusion

For intravenous infusion meropenem vials may be directly constituted with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose solutions for infusion.

Each vial is for single use only.

Standard aseptic techniques should be used for solution preparation and administration.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Printed for Certificate of Pharmaceutical Product

The solution should be shaken before use.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00057/1536

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30/04/2012

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

17/07/2017

----------TRADUCCIÓN PÚBLICA ----------

Certificado N.° **PP10156434**----------

------**AGENCIA REGULATORIA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**------

----------**En nombre del Departamento de Salud** ----------

----------**CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO**(1) ----------

El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (se adjuntan notas explicativas)----------

País exportador (certificante): **REINO UNIDO** ----------

País importador (solicitante): **ARGENTINA**----------

1. Nombre y forma farmacéutica del medicamento: ----------

A) En el Reino Unido - Meronem IV 1 g, POLVO PARA INYECCIÓN ----------

B) En Argentina - Merozen, POLVO PARA INYECCIÓN- ----------

1.1 Principio(s) activos(s) (2) y cantidad(es) (3) por unidad de dosis: ----------

Principio activo	Cantidad por unidad de dosis
MEROPENEM TRIHIDRATO	1140,000 mg

Se adjunta la composición cualitativa completa, incluyendo los excipientes.(4) -----

1.2 ¿Cuenta este producto con una autorización para introducirlo en el mercado para su uso en el país exportador? (5) *Sí*----------

1.3 ¿Se encuentra este medicamento en el mercado del país exportador? *Sí*---------

1.4 El medicamento no se encuentra en el mercado del país exportador debido a: N/A----------

2A.1 Licencia/Autorización de Comercialización del producto ----------

No. (7): **PL 00057/1536** ----------

Fecha de emisión: 13 de julio de 2017----------

2A.2 El nombre y la dirección del titular de la Licencia/Autorización de Comercialización del Producto son: ----------

Nombre: PFIZER LIMITED----------

Dirección: RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, REINO UNIDO----------

2A.3 Estatus del titular de la Licencia/Autorización de Comercialización (8): --------

c) no participa en la elaboración, envasado o rotulación de la forma farmacéutica pero es responsable de la calidad y distribución del producto. ----------

SILVI
TRA

Mat. :
Mat. Pu
C

GÓMEZ
IBLICA

I F° 241
VIII F° 80
1849

2A.3.1 Para las categorías b, c y d, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica son [9]: ----------
Ver la página adjunta de Fabricantes/Envasadores ----------
2A.4 ¿Se adjunta el Resumen básico de la aprobación? [10] *No* ----------
2A.5 ¿La información sobre el producto adjunta y aprobada por las autoridades oficiales es completa y coherente con la licencia de comercialización? [11] *Sí* --------
2A.6 Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la licencia (nombre y dirección) [12]: [*en blanco*] ----------
No se incluye la sección 2.B ya que el producto mencionado en el presente certificado está autorizado en el Reino Unido [6] ----------
3. ¿La autoridad certificadora dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica? [14] N/A ----------
SI LA RESPUESTA ES NO O NO APLICABLE, PASE A LA PREGUNTA 4. ----------
3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina (en años): [*en blanco*] ----------
3.2 ¿Se ha inspeccionado el fabricante de este tipo de forma farmacéutica? [*en blanco*] ----------
3.3 ¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? [15] [*en blanco*] ----------
4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad certificadora en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento, incluyendo las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP)? [16] *Sí* ----------
Si la respuesta es no, explicar. ----------
Información adicional: ----------
NINGUNA ----------
Dirección de la autoridad certificadora: ----------
Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios, 10 South Colonnade, Canary Wharf, Londres E14 4PU, Reino Unido ----------
Teléfono: *+44 (0) 20 3080 6593* ----------
Nombre de la persona autorizada: *Mahmoodullah Khan* ----------
Firma: [*Hay una firma ilegible*] ----------
Sello y fecha: 27 de julio de 2018 ----------

Nombre y domicilio de los fabricantes/envasadores [9] ----------

Fabricantes:----------

Nombre: ACS DOBFAR SPA ----------

Domicilio: VIALE ADDETTA 4/12, TRIBIANO, MILÁN, I-20067, ITALIA ----------

Nombre: ZAMBON SWITZERLAND LIMITED ----------

Domicilio: VIA INDUSTRIA N. 13, CADEMPINO, 6814, SUIZA ----------

Excipiente	Modificador	Cant. por unidad de dosis
CARBONATO DE SODIO ANHIDRO		208,000 mg

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **País:** Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. **El presente documento público ha sido firmado por:** Mahmoodullah Khan
3. **Quien actúa en calidad de:** Funcionario de la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para la Salud
4. **Y está revestido del sello/timbre de:** [No aplicable]

Certificado

5. **En:** Londres
6. **El día:** 13 de agosto de 2018
7. **Por:** el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Relaciones Exteriores y Asuntos de la Mancomunidad de Naciones
8. **Bajo el número:** APO-1038826
9. **Sello/timbre:** [*sello:*] Ministerio de Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad de Naciones; Londres
10. **Firma:** [*firma ilegible*] A. Hodges

La presente Apostilla no debe utilizarse en el Reino Unido y únicamente confirma la autenticidad de la firma, el sello o el timbre que aparece en el documento público adjunto del Reino Unido. No confirma la autenticidad del documento subyacente. Las apostillas adjuntas a documentos que han sido fotocopiados y certificados en el Reino Unido sólo confirman la firma del funcionario público del Reino Unido que ha realizado la certificación. No autentica de manera alguna ni la firma que aparece en el documento original ni el contenido del documento original.----------

En caso de que el presente documento se utilice en un país que no sea parte del Convenio de la Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa tal país. ----------

A los fines de verificar la presente apostilla, ingrese a www.verifyapostille.service.gov.uk. ----------

[*Sello en relieve:*] Ministerio de Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad de Naciones ----------

Notas explicativas ----------

1. Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación de un producto farmacéutico y de quien solicita el certificado en el Reino Unido. Cada certificado se refiere a un único producto porque los diferentes métodos de fabricación y la información aprobada pueden ser diferentes para diferentes formas de dosis y concentraciones. ----------

2. En la medida de lo posible, se han utilizado la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación nacional que no sea de propiedad exclusiva. ----------

3. La fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada. ----------

4. Es preferible proporcionar la fórmula cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización lo permite. ----------

5. Cuando corresponda, proporcionar la información sobre restricciones de venta, distribución o uso del producto que figure en la autorización. ----------

6. Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente. ----------

7. Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aún no está aprobado. ----------

8. Especificar si la persona responsable de la comercialización: ----------

(a) fabrica la forma farmacéutica y es responsable del aseguramiento de calidad y la liberación del producto; ----------

(b) empaca y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por otra empresa, pero es responsable del aseguramiento de calidad y la liberación del producto; ----

(c) no participa en la fabricación, el empaque o el rotulado de la forma farmacéutica, pero es responsable de la calidad y la liberación del producto -------

ÓMEZ
LICA

F° 241
III F° 89
19

SILVIA CF
TRADUC

Mat. Cap.
Mat. Pole
C.T.F.

(d) no participa en ninguna de las actividades anteriores. ----------

9. Esta información es opcional y puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado, lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión. --

Cabe subrayar que: ----------

la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida;----------

en el Reino Unido, la fabricación de productos farmacéuticos solo está permitida en plantas de elaboración habilitadas. Cuando el titular de la autorización de comercialización o el solicitante estén en las situaciones previstas en los puntos (b), (c) o (d) de la nota 8, el titular de la autorización de comercialización es responsable de la fabricación de la forma farmacéutica.----------

10. Esto se refiere al documento, que algunas autoridades nacionales regulatorias acostumbran preparar, que resume la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización. La Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido no elabora tal documento. ----------

11. Esto se refiere a la información sobre el producto aprobada por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios, como la ficha técnica (*Summary of Product Characteristics*, SPC). ----------

12. En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe otorgarle este permiso a la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios. ----------

13. Indicar por cual razón el solicitante no ha solicitado el registro: ----------

(a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades – sobre todo tropicales– que no son endémicas en el Reino Unido; ----------

(b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;

(c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el Reino Unido; ----------

(d) el producto ha sido reformulado para respetar límites posológicos máximos diferentes para un ingrediente activo; ----------

(e) este tipo de producto no requiere una autorización de comercialización en el Reino Unido; ----------

(f) otra razón. ----------

14. "Sí" significa que la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios dispone de inspecciones periódicas a la planta de fabricación en la cual se elabora la forma farmacéutica. "No" significa que la fabricación se lleva a cabo en un país que no es el Reino Unido y que la Autoridad Regulatoria no lleva a cabo inspecciones. "No corresponde" significa que la fabricación tiene lugar en un país que no es el Reino Unido y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación. ----------

15. Los requisitos de las buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de los medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.° 823, 1992, Anexo 1). El Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.° 822, 1992, Anexo 1) ha elaborado recomendaciones específicamente aplicables a los productos biológicos. ----------

16. Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado están comprendidos en los casos (b), (c) o (d) de la nota 8 indicada arriba. Es de particular importancia cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación del producto. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar a los fabricantes responsables de cada etapa de la producción de la forma farmacéutica final, y el grado y tipo de control que eventualmente tenga sobre éstos. ----------

[*Pie de página de las páginas 1 a 7 del certificado original:*] Página 1-7 de 7 (sin incluir la información adicional) ----------

[*Sello en relieve:*] Ministerio de Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad de Naciones ----------

----------**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO** ----------

----------Impreso para el Certificado de producto farmacéutico ----------

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL ----------

Meronem IV 1 g ----------

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA ----------

Meronem IV 1 g ----------

Cada vial contiene meropenem trihidrato equivalente a 1 g de meropenem anhidro. ----------

Excipientes con efecto conocido: ----------

Cada vial de 1 g contiene 208 mg de carbonato de sodio que equivalen a, aproximadamente, 4 mEq de sodio (aproximadamente 90 mg). ----------

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1. ----------

3. FORMA FARMACÉUTICA ----------

Polvo para solución inyectable o infusión. ----------

Polvo blanco o amarillo claro. ----------

4. DATOS CLÍNICOS ----------

4.1 Indicaciones terapéuticas ----------

Meronem está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses (ver secciones 4.4 y 5.1): ----------

- Neumonía grave, incluso neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica ----------
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística ----------
- Infecciones complicadas del tracto urinario ----------
- Infecciones intraabdominales complicadas ----------
- Infecciones durante el parto y después de él ----------
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos ----------
- Meningitis bacteriana aguda ----------

Meronem puede emplearse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se presuma que se debe a una infección bacteriana. ----------

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que se produzca en asociación a cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente o que se presuma que está asociada a ellas. ----------

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibióticos. ----------

4.2 Posología y forma de administración ----------

Posología ----------

Las tablas a continuación aportan recomendaciones posológicas generales. ---------
La dosis administrada de meropenem y la duración del tratamiento deben tener en cuenta el tipo de infección a tratar, así como también la gravedad y la respuesta clínica. ----------
Cuando se traten algunos tipos de infecciones, como las infecciones causadas por especies de bacterias menos sensibles (p. ej. enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* o el género *Acinetobacter*), o infecciones muy graves, puede ser particularmente apropiada 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 deben tener en cuenta otros factores para determinar la dosis cuando se trate a pacientes con insuficiencia renal (para más información, ver a continuación). ----
Adultos y Adolescentes ----------

	Dosis a administrar cada 8 horas
Neumonía grave, incluso neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas del tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones intraabdominales complicadas	500 mg o 1 g
Infecciones durante el parto y después de él	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	1 g

Meropenem se administra normalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver secciones 6.2, 6.3 y 6.6). ----------
Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa rápida durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados de seguridad para avalar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa rápida. ----------

Insuficiencia renal ----------

En adultos y adolescentes con aclaramiento de creatinina inferior a 51 ml/min, se debe ajustar la dosis como se indica a continuación. Los datos para avalar la aplicación de estos ajustes de dosis para una unidad de dosis de 2 g son limitados.

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 anterior)	**Frecuencia**
26-50	una unidad de dosis	cada 12 horas
10-25	la mitad de una unidad de dosis	cada 12 horas
<10	la mitad de una unidad de dosis	cada 24 horas

El meropenem 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 es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática (ver la sección 4.4¡**Error! No se encontró el origen de referencia.**). ----------

Dosis en pacientes de edad avanzada----------

No se requiere ajustar la dosis en las personas de edad avanzada con función renal normal o con un aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min. ----------

Población pediátrica ----------

Niños menores de 3 meses ----------

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de meropenem en niños menores de 3 meses, ni se ha identificado la posología óptima. Sin embargo, los datos limitados de farmacocinética sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado (ver la sección 5.2). ----------

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

En la siguiente tabla se indican las posologías recomendadas: ----------

Infección	**Dosis cada 8 horas**
Neumonía grave, incluso neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica	10 o 20 mg/kg

Infección	Dosis cada 8 horas
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario	10 o 20 mg/kg
Infecciones intraabdominales complicadas	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg
Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg

Niños con un peso superior a 50 kg----------
Se les debe administrar la dosis para adultos.----------
No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.----------
Forma de administración----------
Meropenem se administra normalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos (ver las secciones 6.2, 6.3 y 6.6). Alternativamente, se pueden administrar dosis intravenosas rápidas de meropenem de hasta 20 mg/kg durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa rápida.----------
Se pueden consultar las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su uso en la sección 6.6.----------
4.3 Contraindicaciones ----------
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.----------
Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.----------
Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas).----------
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo----------
En la selección de meropenem para tratar a un paciente en particular, se debe tener en cuenta si procede utilizar un agente antibacteriano carbapenémico en función de factores tales como la gravedad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibióticos adecuados y el riesgo de elegirlo para bacterias resistentes a los carbapenémicos.----------

ÓMEZ
LICA

F° 241
III F° 89
49

SILVIA CR
TRADUCT
H
Mat. Cap. F
Mat. Pcia. de
C.T.P.C

Resistencia de enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y el género *Acinetobacter* ----------

La resistencia a los antibióticos penémicos por parte de las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y el género *Acinetobacter* varía en toda la Unión Europea. El médico debe tener en cuenta la prevalencia local de resistencia de estas bacterias a los agentes penémicos. ----------

Reacciones de hipersensibilidad ----------

Como con todos los antibióticos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias y, ocasionalmente, mortales (ver las secciones 4.3 y 4.8).-

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenémicos, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden tener hipersensibilidad al meropenem. Antes de iniciar el tratamiento con meropenem, se debe indagar sobre los antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. ----------

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

Colitis asociada a antibióticos----------

Con casi todos los agentes antibióticos, incluso meropenem, se han informado colitis y colitis pseudomembranosa asociadas a antibióticos, cuya gravedad puede ser leve o poner al paciente en riesgo de muerte. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacieóntes que presenten diarrea durante o tras la administración del meropenem (ver la sección 4.8). Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con meropenem y administrar un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis. ----------

Convulsiones ----------

Durante el tratamiento con carbapenémicos, incluso con meropenem, se han notificado convulsiones con poca frecuencia (ver la sección 4.8). ----------

Control de la función hepática----------

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citolisis), se debe controlar atentamente la función hepática durante el tratamiento con meropenem (ver la sección 4.8). ----------

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 ajustar la dosis (ver la sección 4.2). ----------

Seroconversión en el análisis de detección de antiglobulina directo (análisis de Coombs) ----------

Durante el tratamiento con meropenem, puede aparecer un resultado positivo en el análisis de Coombs, 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/valpromida (ver la sección 4.5).----------

Meronem contiene sodio. ----------

Meronem 1 g: este medicamento contiene, aproximadamente, 4 mEq de sodio por cada dosis de 1 g. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas reducidas en sodio.----------

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción ----------

No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa, excepto con probenecid. ----------

Probenecid compite con meropenem por la secreción tubular activa y, por tanto, inhibe la excreción renal de meropenem, con el consiguiente aumento de la vida media de eliminación y de la concentración plasmática del mismo. Se debe tener precaución si se administra probenecid concomitantemente con meropenem. -----

No se ha estudiado el potencial efecto del meropenem sobre la unión a las proteínas de otros medicamentos o su metabolismo. Sin embargo, la unión a las proteínas es tan baja que no son de esperar interacciones con otros compuestos debido a este mecanismo. ----------

Se han notificado reducciones de los niveles sanguíneos de ácido valproico cuando se lo administró concomitantemente con carbapenémicos; esto dio lugar a una reducción de un 60-100% de los niveles de ácido valproico en alrededor de dos días. Debido a la rápida aparición y al grado de reducción, no se considera que la coadministración de ácido valproico/valproato sódico/valpromida con carbapenémicos sea manejable, y por tanto debe evitarse (ver la sección 4.4). ----

Anticoagulantes orales ----------

La administración simultánea de antibióticos y warfarina puede aumentar sus efectos anticoagulantes. Hay muchos informes de aumento de los efectos anticoagulantes de los agentes anticoagulantes administrados por vía oral, incluso la warfarina, en pacientes tratados concomitantemente con agentes antibacterianos. El riesgo puede variar en función de la infección de base, la edad y el estado general del paciente, de manera que es difícil evaluar la contribución del antibiótico al incremento de la razón internacional normalizada (*International Normalised Ratio*, INR). Se recomienda monitorizar frecuentemente la INR durante la coadministración de antibióticos con agentes anticoagulantes orales e inmediatamente después de finalizar el tratamiento. ----------

Población pediátrica----------

Los estudios de interacción se llevaron a cabo únicamente en adultos.----------

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia----------

Embarazo ----------

No existen datos, o son limitados, acerca de la utilización de meropenem en mujeres embarazadas. ----------

Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos respecto de la toxicidad reproductiva (ver la sección 5.3). ----------

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

Lactancia----------

Se ha informado la excreción de pequeñas cantidades de meropenem en la leche humana. Meropenem no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.----------

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas ----------

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al momento de conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han informado cefalea, parestesia y convulsiones con meropenem. ----------

4.8 Efectos no deseados ----------

Resumen del perfil de seguridad----------

En una revisión de 4872 pacientes con 5026 exposiciones al tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con meropenem que se informaron con mayor frecuencia fueron diarrea (2,3%), erupción (1,4%), náuseas/vómitos (1,4%) e inflamación en el lugar de la inyección (1,1%). Los eventos adversos de laboratorio relacionados con meropenem que se informaron con mayor frecuencia fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de las enzimas hepáticas (1,5-4,3%). ----------

Tabla de riesgo de reacciones adversas ----------

En la siguiente tabla se recogen todas las reacciones adversas, clasificadas por órgano y sistema y frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se enumeran en orden decreciente de seriedad dentro de cada intervalo de frecuencia. ----------

Clasificación por órgano y sistema	**Frecuencia**	**Evento**
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Trombocitemia
	Poco frecuentes	Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Angioedema, anafilaxis (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Parestesia
	Rara	Convulsiones (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Evento
	Poco frecuentes	Colitis asociada a antibióticos (ver sección 4.4).
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea
	Poco frecuente	Aumento de bilirrubina sanguínea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupciones cutáneas, prurito
	Poco frecuentes	Urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	Desconocida	Reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Inflamación, dolor
	Poco frecuentes	Tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección

Población pediátrica----------

Meronem está aprobado para el uso en niños mayores de 3 meses. No hay indicios de un mayor riesgo de ninguna reacción adversa al fármaco en niños sobre la base de los limitados datos disponibles. Todos los informes recibidos coincidieron con los eventos observados en la población de adultos. ----------

Notificación de sospechas de reacciones adversas ----------

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sitio web del Programa Yellow Card Scheme en: www.mhra.gov.uk/yellowcard. ----------

4.9 Sobredosis ----------

Puede producirse una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta tal como se describe en la sección 4.2. La limitada experiencia posterior a la comercialización indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosis, éstas son consecuentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección 4.8, son generalmente leves en cuanto a gravedad y desaparecen con el retiro o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos. ----------

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

La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito. ----------

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS ----------

5.1 Propiedades farmacodinámicas----------

Grupo farmacoterapéutico: antibióticos de uso sistémico, carbapenémicos----------

Código ATC: J01DH02----------

Mecanismo de acción ----------

Meropenem ejerce su acción bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas, al ligarse a las proteínas de unión a penicilina (*penicilin-binding proteins*, PBP).----------

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)----------

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

Mecanismo de resistencia ----------

La resistencia bacteriana a meropenem puede aparecer como resultado de: (1) la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) la reducción de la afinidad de las PBP diana, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de expulsión, y (4) la producción de betalactamasa que puede hidrolizar los carbapenémicos. ----------

IMEZ
ICA

241
F° 89

SILVIA C
TRADU

Mat. Cap
Mat. Pcia.
C.T.J

En la Unión Europea, se han notificado brotes localizados de infecciones causadas por bacterias resistentes a los fármacos carbapenémicos. ----------

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

Puntos de corte----------

A continuación, se indican los puntos de corte clínicos para la determinación de la CMI según el Comité Europeo de Antibiogramas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST). ----------

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

Organismo	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacterias	≤2	>8
Seudomona	≤2	>8
Género *Acinetobacter*	≤2	>8
Estreptococos de los grupos A, B, C y G	nota 6	nota 6
Neumococo[1]	≤2	>2
Grupo de estreptococos *Viridans*[2]	≤2	>2
Enterococo	--	--
Estafilococo	nota 3	nota 3
Haemophilus influenzae[1,2] y *Moraxella catarrhalis*[2]	≤2	>2
Meningococo [2,4]	≤0,25	>0,25
Anaerobios grampositivos, excepto *Clostridium difficile*	≤2	>8
Anaerobios gramnegativos	≤2	> 8
Listeria monocytogenes	≤0,25	>0,25
Puntos de corte no relacionados con especies específicas[5]	≤2	>8

[1] Los puntos de corte de meropenem respecto de neumococo y *Haemophilus influenzae* en la meningitis son 0,25 mg/l (Sensible) y 1 mg/l (Resistente) ----------

[2] Los aislamientos con valores de CMI por encima del punto de corte sensible son muy raros o no se han notificado todavía. Se deben repetir las pruebas de identificación y sensibilidad antimicrobiana de tales cepas aisladas y enviarlas a un laboratorio de referencia si se confirma el resultado. Las cepas aisladas confirmadas con valores de CMI por encima del punto de corte de resistencia actual deben notificarse como resistentes hasta que haya indicios acerca de la respuesta clínica. ----------

[3] La sensibilidad de los estafilococos a los fármacos carbapenémicos se deriva de la sensibilidad a la cefoxitina. ----------

[4] Los puntos de corte se refieren solo a la meningitis. ----------

[5] Los puntos de corte no relacionados con especies específicas han sido determinados usando datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de la CMI de especies específicas. Se emplean sólo para organismos que no tienen puntos de corte específicos. Los puntos de corte no relacionados con especies específicas se basan en las siguientes dosis: los puntos de corte según el EUCAST se aplican a meropenem 1000 mg tres veces al día administrado por vía intravenosa durante 30 minutos como la dosis más baja. Se tuvo en cuenta la dosis de 2 g 3 veces al día para las infecciones graves y el establecimiento del punto de corte S/R. ----------

[6] La sensibilidad a los betalactámidos por parte de los estreptococos de los grupos A, B, C y G se infiere a partir de su sensibilidad a la penicilina. ----------

-- = No se recomiendan pruebas de sensibilidad, ya que la especie es un objetivo limitado para el tratamiento con el medicamento. Los aislamientos pueden ser informados como R sin análisis previo. ----------

Con respecto a especies seleccionadas, la prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, y es recomendable tener información local sobre dicha 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
Aerobias grampositivas
Enterococcus faecalis[S]
Staphylococcus aureus (sensible a la meticilina) [E]
Especies de estafilococo (sensible a la meticilina), incluido *Staphylococcus epidermidis*
Streptococcus agalactiae (Grupo B)
Grupo de *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus y S. intermedius)*
Neumococo
Streptococcus pyogenes (Grupo A)
Aerobias gramnegativas
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitides
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Anaerobias grampositivas
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Especies de peptoestreptococo *(incluidos P. micros, P anaerobius, P. magnus)*
Anaerobias gramnegativas
Bacteroides caccae

Grupo de *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens
Especies en las que una resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobias grampositivas
Enterococcus faecium [$ †]
Aerobias gramnegativas
Especies de *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa
Organismos inherentemente resistentes
Aerobios gramnegativos
Stenotrophomonas maltophilia
Especies de legionela
Otros microorganismos
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[$] Especies que muestran sensibilidad natural intermedia. ----------

[£] Todos los estafilococos resistentes a la meticilina son resistentes a meropenem. -

[†] Índice de resistencia ≥50% en uno o más de los países de la UE. ----------

Muermo y melioidosis: El uso de meropenem en seres humanos se basa en pruebas *in vitro* de los datos de sensibilidad de *B. mallei* y *B.pseudomallei*, y en datos limitados en seres humanos. Los médicos encargados del tratamiento deben remitirse a los documentos nacionales o internacionales de consenso sobre el tratamiento del muermo y de la melioidosis. ----------

5.2 Propiedades farmacocinéticas ----------

En sujetos sanos, la semivida media plasmática es de, aproximadamente, 1 hora; el volumen de distribución medio es de, aproximadamente, 0,25 l/kg (11-27 l) y el aclaramiento medio es de 287 ml/min con 250 mg, que cae a 205 ml/min con 2 g. Las dosis de 500, 1000 y 2000 mg administrados mediante infusión durante

30 minutos dan lugar a valores de $C_{máx}$ media de, aproximadamente, 23, 49 y 115 µg/ml, respectivamente, y valores del AUC correspondientes de 39,3, 62,3 y 153 µg.h/ml. Los valores de $C_{máx}$ después de la infusión durante 5 minutos son 52 y 112 µg/ml tras dosis de 500 y 1000 mg, respectivamente. Cuando se administran dosis múltiples cada 8 horas a sujetos con función renal normal, no hay acumulación de meropenem. ----------

En un estudio en 12 pacientes que recibieron 1000 mg de meropenem cada 8 horas tras cirugía por infecciones intraabdominales, se observaron una $C_{máx}$ y semivida comparables a las de sujetos sanos, pero un mayor volumen de distribución, de 27 l. ----------

Distribución ----------

La unión a proteínas plasmáticas promedio de meropenem fue, aproximadamente, del 2% y fue independiente de la concentración. Tras una administración rápida (5 minutos o menos), la farmacocinética es biexponencial, pero es mucho menos evidente tras 30 minutos de infusión. Se ha demostrado que meropenem penetra de forma adecuada en algunos fluidos y tejidos corporales: incluidos los pulmones, secreciones bronquiales, bilis, líquido cefalorraquídeo, tejidos ginecológicos, piel, fascia, músculo y exudados peritoneales. ----------

Biotransformación ----------

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

Eliminación ----------

Meropenem se excreta intacto, principalmente, a través de los riñones; aproximadamente el 70% (50-75%) de la dosis se excreta intacta en el término de 12 horas. Se recupera un 28% adicional como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. El aclaramiento renal determinado y el efecto de probenecid muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular. ----------

Insuficiencia renal ----------

La insuficiencia renal da lugar a un AUC plasmático más elevado y una semivida más prolongada de meropenem. Existieron aumentos del AUC de 2,4 veces en pacientes con insuficiencia moderada (CrCL 33-74 ml/min), de 5 veces en presencia de insuficiencia grave (CrCL 4-23 ml/min) y de 10 veces en pacientes hemodializados (CrCL <2 ml/min), en comparación con sujetos sanos (CrCL >80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal, el AUC del metabolito microbiológicamente inactivo de anillo abierto también aumentó considerablemente. Se recomienda un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.2). ----------

Meropenem se elimina por hemodiálisis, donde el aclaramiento es, aproximadamente, 4 veces mayor durante la hemodiálisis que en pacientes anúricos. ----------

Insuficiencia hepática ----------

En un estudio en pacientes con cirrosis alcohólica, no se observó efecto alguno 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 sujetos sanos con una función renal equivalente. Un modelo de población desarrollado a partir de los datos de 79 pacientes con infección intraabdominal o neumonía demostró que el volumen central depende del peso, y que la eliminación depende del aclaramiento de creatinina y de la edad. ----------

Población pediátrica ----------

En lactantes y niños con infección, la farmacocinética con dosis de 10, 20 y 40 mg/kg mostró valores de $C_{máx}$ aproximados a los observados en adultos tras dosis de 500, 1000 y 2000 mg, respectivamente. La comparación mostró una farmacocinética uniforme entre las dosis y las semividas, similar a la observada en los adultos, en todos los sujetos salvo los más jóvenes (<6 meses, $t_{1/2}$ 1,6 horas). Los valores medios de eliminación de meropenem fueron de 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

ÓMEZ
.ICA

241
F° 89
9

SILVIA CF
TRADUC

Mat. Cap. I
Mat. Pcia. de
C.T.P.(

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 simultáneos, aunque existe una variabilidad significativa entre sujetos. ----------

La farmacocinética de meropenem en neonatos que necesitan tratamiento contra una infección mostró una eliminación mayor en neonatos con mayor edad cronológica o gestacional, con una semivida promedio global de 2,9 horas. La simulación de Montecarlo basada en un modelo de población de FC mostró que un régimen de dosis de 20 mg/kg cada 8 horas alcanzó un 60% T>CMI respecto de *P. aeruginosa* en el 95% de los neonatos prematuros y en el 91% de los neonatos a término. ----------

Pacientes de edad avanzada ----------

En los estudios de farmacocinética en sujetos sanos de edad avanzada (65-80 años), se observó una reducción en el aclaramiento plasmático, 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 geriátricos, excepto en casos de insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2) ----------

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad ----------

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos sobre la base de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad reproductiva y del desarrollo.----------

Los estudios en animales indican que meropenem se tolera adecuadamente por el riñón. Se observaron indicios histológicos de daño tubular renal en ratones y perros solamente con dosis de 2000 mg/kg y superiores tras una o más administraciones, y en monos con 500 mg/kg en un estudio de 7 días. ----------

En general, meropenem se tolera de forma adecuada por el sistema nervioso central. Se observaron efectos en estudios de toxicidad aguda en roedores con dosis por encima de los 1000 mg/kg. ----------

La DL_{50} intravenosa de meropenem en roedores es superior a los 2000 mg/kg. ------

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

En los estudios en ratas con dosis de hasta 750 mg/kg y en monos con dosis de hasta 360 mg/kg, no hubo indicios de potencial mutágeno en una serie de pruebas convencionales, ni tampoco de toxicidad reproductiva, incluido el potencial teratógeno. ----------

No hubo indicios de aumento de la sensibilidad a meropenem en animales jóvenes en comparación con los adultos. La formulación intravenosa se toleró satisfactoriamente en los estudios con animales. ----------

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS ----------

6.1 Lista de excipientes ----------

Carbonato de sodio anhidro ----------

6.2 Incompatibilidades ----------

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. ----------

6.3 Periodo de validez ----------

4 años ----------

Tras la reconstitución: ----------

Administración mediante inyección intravenosa rápida ----------

La solución para inyección intravenosa rápida se prepara mediante la disolución del medicamento en agua para preparaciones inyectables hasta una concentración final de 50 mg/ml. La estabilidad química y física en uso de la solución preparada para inyección intravenosa rápida se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura de hasta 25 °C o 12 horas si se encuentra refrigerada (2-8 °C). --------

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de apertura/ reconstitución/ dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto se debe utilizar de inmediato. ----------

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

SILVIA CRIST
TRADUCTOF
INGL
Mat. Cap. Fed.
Mat. Pcia. de Bs. /
C.T.P.C.B.A

GÓMEZ
BLICA

Fº 241
/III Fº 89
349

Administración mediante infusión intravenosa----------

La solución para infusión se prepara mediante la disolución del medicamento en solución salina al 0,9% para infusión o solución glucosada al 5% para infusión hasta una concentración final de 1 a 20 mg/ml. La estabilidad química y física en uso de la solución preparada para infusión con solución salina al 0,9% se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura de hasta 25 °C o 24 horas si se encuentra refrigerada (2-8 °C).----------

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de apertura/ reconstitución/ dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto se debe utilizar de inmediato. ----------

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

La solución reconstituida del producto en solución glucosada al 5% se debe utilizar de inmediato.----------

Las soluciones reconstituidas no se deben congelar. ----------

6.4 Precauciones especiales de conservación----------

Para consultar las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver la sección 6.3 ----------

No conservar a una temperatura superior a los 30 °C. ----------

No congelar la solución reconstituida. ----------

6.5 Naturaleza y contenido del envase ----------

Meronem 1 g ----------

1348 mg de polvo en un vial de 30 ml de vidrio Tipo I con tapón (caucho butilo halogenado de color gris con tapa de aluminio)----------

El medicamento se presenta en tamaños de envase de 1 o 10 viales. ----------

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. ----------

6.6 Precauciones especiales de eliminación----------

Inyección ----------

Para el uso mediante inyección intravenosa rápida, meropenem se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables. ----------

Infusión ----------

Para la administración mediante infusión, los viales de meropenem se pueden reconstituir directamente con soluciones para infusión de cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%.----------

Cada vial se puede utilizar solo una vez.----------

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.----------

La solución se debe agitar antes de utilizar.----------

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales desechables debe realizarse de acuerdo con la normativa local.----------

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN ----------

Pfizer Limited----------

Ramsgate Road ----------

Sandwich ----------

Kent ----------

CT13 9NJ ----------

Reino Unido ----------

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN ----------

PL 00057/1536----------

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN---

30/4/2012----------

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO ----------

17/7/2017----------

[*Se observa un timbre en el margen inferior derecho de las páginas del Resumen de características del producto original:*] DEPARTAMENTO DE SALUD----------

*Es **TRADUCCIÓN FIEL** al **CASTELLANO**, extendida en 26 (veintiséis) páginas, del documento de su referencia en **INGLÉS** que tengo a la vista y al cual me remito. En Buenos Aires, a los 27 días del mes de agosto de 2018.* ----------

COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
Corresponde a la Legalización
N° 64504/18
FRANCO MAGGIORINI

SILVIA CRISTINA GÓMEZ
TRADUCTORA PÚBLICA
INGLÉS
Mat. Cap. Fed. T° VIII F° 241
Mat. Pcia. de Bs. As. T° VIII F° 89
C.T.P.C.B.A. N° 1549

[redacted]

MEZ
CA

241
F° 89

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes a la/la Traductor/a Público/a GÓMEZ, SILVIA CRISTINA que obran en los registros de esta institución, en el folio 241 del Tomo 8 en el idioma INGLÉS

Legalización número: **64504**

Buenos Aires, 28/08/2018

GUSTAVO A. SIGALOFF
JEFE DE LEGALIZACIONES
COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control interno: 39400764504

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

3 9 4 0 0 7 6 4 5 0 4

By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20 305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.
The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.
THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.
LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.
LA VALIDITÁ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.
A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.
DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.

IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2018-48703243-APN-DGA#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 1 de Octubre de 2018

Referencia: EX-48277688 - NVO PAIS ORIGEN ALTERNATIVO REM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 190 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.01 12:22:17 -03'00'

Alejandro Di Gesu
Auxiliar administrativo
Dirección General de Administración
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.01 12:22:20 -03'00'