



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 8092

BUENOS AIRES, - 2 DIC 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017673-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto MEROZEN / MEROPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA 500 mg - 1 g; autorizado por el Certificado Nº 44.638.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 237 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

U,

D
F



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 8092

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 52 a 81, desglosando de fojas 52 a 61, para la Especialidad Medicinal denominada MEROZEN / MEROPENEM propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

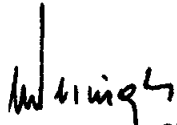
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.638, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-017673-11-6

DISPOSICIÓN Nº 8092

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

4

PROYECTO DE PROSPECTO**MEROZEN®****MEROPENEM 500 mg y 1 g**

Polvo para reconstituir para administración intravenosa

Industria Japonesa

Venta bajo receta archivada

COMPOSICION**MEROZEN® 500 mg:** Cada vial contiene:Meropenem trihidratado: 570 mg (equivalente a meropenem anhidro: 500 mg);
carbonato de sodio anhidro: 104 mg.

Por cada gramo de meropenem (potencia anhidra) el vial contiene 90 mg (3,9 mmol) de sodio.

MEROZEN® 1 g: Cada vial contiene:Meropenem trihidratado: 1140 mg (equivalente a meropenem anhidro: 1000 mg);
carbonato de sodio anhidro: 208 mg.

Por cada gramo de meropenem (potencia anhidra) el vial contiene 90 mg (3,9 mmol) de sodio.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: J01D H02

Antibacteriano para uso sistémico, carbapenemes.

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

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



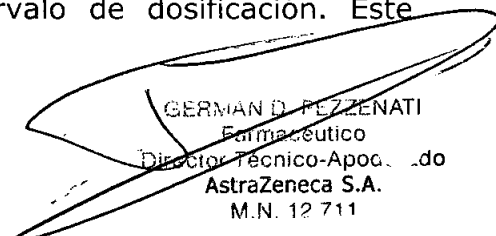
Meropenem puede emplearse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha debida a infección bacteriana.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades Farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

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

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


GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoyo
AstraZeneca S.A.
M.N. 12 711

La resistencia bacteriana a meropenem puede ser el resultado de: (1) permeabilidad disminuida de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas (debido a la disminución de la producción de porinas), (2) afinidad reducida de las PBPs objetivo, (3) el aumento de la expresión de los componentes de las bombas de eflujo, y (4) la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar los carbapenems.

En la Unión Europea se han notificado grupos localizados de infecciones debidas a bacterias resistentes a carbapenem.

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

Puntos de corte

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

Puntos de corte clínicos de la CIM para meropenem según el EUCAST (05-06-2009, v 3.1)		
Organismo	Sensible (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus grupos A, B, C, G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
Otros estreptococos	2	2
Enterococcus	--	--
Staphylococcus ²	nota 3	nota 3
Haemophilus influenzae ¹ y Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobios Gram-positivos	≤ 2	> 8
Anaerobios Gram-negativos	≤ 2	> 8
Puntos de corte no asociados a especies ⁵	≤ 2	> 8

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

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

³ La sensibilidad de estafilococos a meropenem se infiere de la sensibilidad a meticilina.

⁴ Los puntos de corte de meropenem en Neisseria meningitidis se refieren solo a meningitis.

⁵ Los puntos de corte no asociados a especies han sido determinados principalmente a partir de datos de FC/FD y son independientes de las distribuciones de la CIM de especies específicas. Se utilizan para especies no mencionadas en la tabla y las notas al pie.

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

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

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

Especies frecuentemente sensibles

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoc. ...do
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

Aerobios Gram-positivas

Enterococcus faecalis[§], Staphylococcus aureus (meticilino-sensible)[£], Especies de Staphylococcus (meticilino-sensible) incluyendo Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae (Grupo B), Streptococcus grupo milleri (S. anginosus, S. constellatus, y S. intermedius), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (Grupo A)

Aerobias Gram-negativas

Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens

Anaerobias Gram-positivas

Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, Especies de Peptostreptococcus (incluyendo P. micros, P. anaerobius, P. magnus)

Anaerobias Gram-negativas

Bacteroides caccae, Grupo de Bacteroides fragilis, Prevotella bivia, Prevotella disiens

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobias Gram-positivas

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobias Gram-negativas

Especies de Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa

Organismos inherentemente resistentes**Aerobios Gram-negativos**

Stenotrophomonas maltophilia, Especies de Legionella,

Otros microorganismos

Chlamydomphila pneumoniae, Chlamydomphila psittaci, Coxiella burnetii,

Mycoplasma pneumoniae,

[§]Especies que muestran sensibilidad natural intermedia,

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

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

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

Distribución

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

Metabolismo

Meropenem se metaboliza por hidrólisis del anillo betalactámico, generando un metabolito microbiológicamente inactivo. In vitro, meropenem muestra una

sensibilidad reducida a la hidrólisis por la dehidropeptidasa-I (DHP-I) humana en comparación con imipenem, y no se requiere la co-administración de un inhibidor de la DHP-I.

Eliminación

Meropenem se excreta principalmente inalterado mediante los riñones; aproximadamente el 70% (50-75%) de la dosis se excreta inalterada en 12 horas. Un 28% adicional se recupera como el metabolito microbiológicamente inactivo. La eliminación fecal representa sólo aproximadamente el 2% de la dosis. La eliminación renal y el efecto de probenecid medidos muestran que meropenem sufre tanto filtración como secreción tubular.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes adultos

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

Pediatría

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

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

Ancianos

Estudios de farmacocinética en individuos sanos de edad avanzada (65-80 años) mostraron una reducción en la eliminación plasmática, que se corresponde con una reducción del aclaramiento de creatinina asociado a la edad, y una reducción menor



en la eliminación no renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, excepto en casos de insuficiencia renal moderada a grave (ver Posología y Método de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

En un estudio preliminar en monos hubo una mayor evidencia de abortos a 500 mg/kg.

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

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Las tablas a continuación aportan recomendaciones generales para el tratamiento.

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

Cuando se tratan algunos tipos de infecciones, tales como las infecciones nosocomiales debidas a *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp., puede ser particularmente adecuada una dosis de hasta 2 g tres veces al día en adultos y adolescentes, y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día en niños.

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

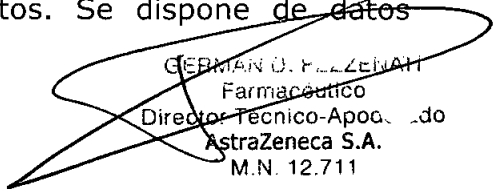
Adultos y adolescentes

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

MEROZEN[®] se administra generalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos.

Alternativamente, se pueden administrar dosis de hasta 1 g mediante inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos

M
G


 GERMANO P. PIZZANELLI
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoc. do
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711

limitados sobre seguridad para apoyar la administración de una dosis de 2 g en adultos mediante inyección intravenosa en bolo.

Insuficiencia renal

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Dosis en pacientes ancianos

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

Población pediátrica

Niños menores de 3 meses

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

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

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

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

Niños con un peso corporal superior a 50 kg

Se debe administrar la dosis de adultos.

No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

MEROZEN® se administra normalmente por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante un bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Hay datos disponibles limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolo.

Handwritten mark

Handwritten signature
GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoc. ...do
AstraZeneca S.A.
M N 12 711

METODO DE ADMINISTRACIÓN

MEROZEN[®] IV que se utiliza para la inyección intravenosa en bolo debe reconstituirse con Agua estéril para Inyectables (5 ml cada 250 mg de meropenem). Esto proporciona una concentración aproximada de 50 mg/ml. Las soluciones reconstituidas son límpidas, incoloras o de color amarillo pálido.

MEROZEN[®] IV para infusión intravenosa puede reconstituirse directamente con soluciones para infusión de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%.

Después de la reconstitución:

Las soluciones reconstituidas para inyección o infusión intravenosa deben utilizarse inmediatamente. En el intervalo de tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la inyección o infusión intravenosa no debe exceder 1 hora.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenem.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

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

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

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

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

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluido **MEROZEN**[®], se ha comunicado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, pudiendo oscilar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de meropenem (ver Reacciones Adversas). Se debe tener en cuenta la discontinuación del tratamiento con meropenem y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban la peristalsis.

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

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

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

Durante el tratamiento con **MEROZEN**[®] puede desarrollarse una prueba de Coombs positiva, directo o indirecto.

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

Meropenem contiene sodio.

Este medicamento contiene aproximadamente 4,0 mEq de sodio por dosis de 1,0 g, lo que debe tenerse en cuenta por pacientes bajo una dieta controlada de sodio.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

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

Anticoagulantes orales

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

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinarias

No existen datos disponibles, pero no se espera que **MEROZEN**[®] afecte la capacidad de conducir y de operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

En una revisión de 4872 pacientes con 5026 exposiciones a tratamiento con meropenem, las reacciones adversas relacionadas con el fármaco comunicadas más frecuentemente fueron diarrea (2,3%), erupción cutánea (1,4%), náuseas/vómitos



(1,4%) e inflamación en el sitio de la inyección (1,1%). Los eventos adversos de laboratorio comunicados más frecuentemente relacionados con meropenem fueron trombocitosis (1,6%) y aumento de los enzimas hepáticos (1,5-4,3%).

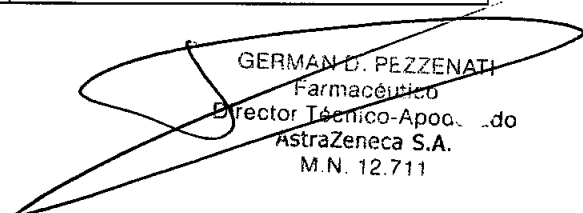
Las reacciones adversas recogidas en la tabla con una frecuencia "desconocida", no se observaron en ninguno de los 2367 pacientes que fueron incluidos en los estudios clínicos pre-autorización con meropenem vía intravenosa e intramuscular, pero fueron notificadas durante el periodo post-comercialización.

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

Tabla 1

Clasificación por Sistema de Órganos	Frecuencia	Evento
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	candidiasis oral y vaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	trombocitemia
	Poco frecuente	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Desconocida	agranulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmune	Desconocida	angioedema, anafilaxis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	cefalea
	Poco frecuente	parestesia
	Rara	convulsiones
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Desconocida	colitis asociada a antibiótico
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	transaminasas elevadas, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de lactato deshidrogenasa sanguínea
	Poco frecuente	aumento de bilirrubina sanguínea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	rash, prurito
	Poco frecuente	urticaria
	Desconocida	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	aumento de creatinina sanguínea, aumento de urea sanguínea
Trastornos generales y del sitio de administración	Frecuentes	inflamación, dolor
	Poco frecuentes	tromboflebitis
	Desconocida	dolor en el sitio de inyección

GA


 GERMAN D. PEZZINATI
 Farmacéutico
 Director Técnico-Apoc. do
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 12.711



SOBREDOSIS

Puede ser posible una sobredosis relativa en pacientes con insuficiencia renal si la dosis no se ajusta como se describe en Posología. La experiencia postcomercialización limitada indica que si se producen reacciones adversas tras una sobredosis, éstas son consistentes con el perfil de reacción adversa descrito en la sección de reacciones adversas, generalmente son leves en cuanto a gravedad y desaparecen con la retirada o la reducción de la dosis. Se deben considerar tratamientos sintomáticos. En individuos con función renal normal, se producirá una rápida eliminación renal. La hemodiálisis eliminará meropenem y su metabolito.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 30°C. No congelar.

Se recomienda utilizar soluciones recientemente preparadas de **MEROZEN**[®] para la inyección e infusión IV. El producto reconstituido debe usarse de inmediato y debe almacenarse durante no más de 24 horas bajo condiciones de refrigeración, sólo si fuera necesario.

Las soluciones de **MEROZEN**[®] no deben congelarse. Debe utilizarse la técnica aséptica estándar durante la preparación. Agitar la solución constituida antes de utilizar.

Todos los viales son de uso único.

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

INCOMPATIBILIDADES

MEROZEN[®] no debe mezclarse ni agregarse a otras drogas.

PRESENTACIÓN

MEROZEN[®] 500 mg: Envase conteniendo 1 vial con polvo para reconstituir.

MEROZEN[®] 1 g: Envase conteniendo 1 vial con polvo para reconstituir.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.638.

Elaborado en Dainippon Sumitomo Pharma Co., Limited, Oita - 870-0106, Japón para AstraZeneca Limited, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido.

AstraZeneca S.A., Argerich 536 (B1706EQL) Haedo, Prov. Buenos Aires.

Director Técnico: Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

MEROZEN[®] es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión: Septiembre 2011(CPP N° PP10110014/8)
Disposición ANMAT Nro.

GERMÁN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoc. do
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711