



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

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1616-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 13 de Febrero de 2019

**Referencia:** EX-2018-66821402-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-66821402-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MEROPENEM PHARMAVIAL / MEROPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO INYECTABLE / 500 mg - 1 g; aprobada por Certificado N° 52.212.

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

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

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

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEROPENEM PHARMAVIAL / MEROPENEM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO INYECTABLE / 500 mg - 1 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-01485123-APN-

DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.212, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-66821402-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.02.13 14:30:32 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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.02.13 14:30:38 -0300'

**PROYECTO DE NUEVO PROSPECTO:**

Meropenem Pharmavial 1g IV / 500 mg IV

Meropenem 1g /500mg

Polvo para inyectable. Uso inyectable

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina

**Fórmula cuali-cuantitativa**

Meropenem Pharmavial IV

|                                    |          |        |
|------------------------------------|----------|--------|
| CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE       | 1g       | 500 mg |
| Meropenem (en la forma trihidrato) | 1.000 mg | 500 mg |
| Carbonato de sodio                 | 208 mg   | 104 mg |

**Acción terapéutica**

Antibiótico carbapenémico de uso sistémico. Código ATC J01DH02

**Indicaciones**

Al momento de prescribir Meropenem Pharmavial, deberán tenerse en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas, así como en datos epidemiológicos de cada institución, si están disponibles) para la utilización más adecuada de Meropenem en las siguientes situaciones:

Tratamiento de las infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses que se listan a continuación:

- Neumonía grave, incluida la adquirida en forma intrahospitalaria y la asociada a ventilación mecánica.
- Infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística
- Infecciones complicadas del tracto urinario
- Infecciones complicadas intra-abdominales
- Infecciones intra y post-parto
- Infecciones complicadas de piel y tejido blando
- Meningitis bacteriana aguda

Tratamiento de pacientes con bacteriemia producida por asociación con, o sospecha de asociación con cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Meropenem Pharmavial, puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril, con sospecha de infección bacteriana.

  
MARCELA ZARATE  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
APODERADO

IN 2018-07083256-APN-DE  
Instituto Biológico Contemporáneo  
Dr. Roberto Tamaha  
Director Técnico  
Farmacéutico - MN: 7.711

  
M. Ricci  
Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 1549

## Propiedades farmacológicas

### Farmacodinamia

Meropenem es un antibiótico para uso parenteral de la familia de carbapenemes, estable a deshidropeptidasa-I humana (DHP-I).

Meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo con la síntesis vital de la pared celular bacteriana. La facilidad con la que penetra las paredes de la célula bacteriana, su alto grado de estabilidad a la mayoría de betalactamasas y su marcada afinidad por las proteínas que se unen a la penicilina (PBP), explican la potente acción bactericida de Meropenem contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias. Comúnmente las concentraciones bactericidas mínimas (CBM) son iguales a las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Meropenem es estable en las pruebas de sensibilidad, las cuales pueden llevarse a cabo con métodos rutinarios normales. Las pruebas in vitro demuestran que Meropenem ejerce una acción sinérgica con diversos antibióticos. Se ha demostrado, tanto in vitro como in vivo, que Meropenem tiene un efecto post antibiótico en contra de organismos grampositivos como en gramnegativos. Algunos criterios de susceptibilidad a Meropenem son recomendados con base a su correlación farmacocinética de las características clínicas y microbiológicas con el diámetro de la zona de inhibición y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los organismos infectantes.

| Categorización | Método de evaluación     |                          |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
|                | Diámetro de la zona (mm) | Escala de la CIM (mg/mL) |
| Susceptible    | ≥ 14                     | ≤ 11                     |
| Intermedio     | 12 a 13                  | 8                        |
| Resistente     | < 11                     | ≥ 216                    |

El espectro antibacteriano in vitro de Meropenem incluye la mayoría de las cepas clínicamente importantes de bacterias aerobias y anaerobias, tanto grampositivas como gramnegativas, tal como se ilustra a continuación:

Bacterias aerobias grampositivas: *Bacillus* spp, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquefaciens*, *Enterococcus avium*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus* spp, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (cepas productoras y no productoras de penicilinas). Estafilococci (coagulasa-negativo), incluyendo *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdenensis*, *Streptococcus pneumoniae* (sensibles y resistentes a penicilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus* del grupo G, *Streptococcus* del grupo F, *Rhodococcus equi*. Bacterias aerobias gramnegativas: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratum*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (incluyendo cepas productoras de betalactamasas y resistentes a ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
Romina M. Ricci  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 15419

MARCELA ZARATE  
ACQUERADO

Instituto Biológico Contemporáneo  
Dr. Roberto Tamana

(incluyendo cepas productoras de betalactamasas, resistentes a penicilina y a espectinomicina), Hafnia alvei, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri; Pseudomonas pickettii, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella spp, incluyendo Salmonella enteritidis/typhi, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidaea, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica. Bacterias anaerobias: Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Actinomyces israelii, Bacteroides-Prevotella-Porphyrromonas spp, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Bacteroides gracilis, Bacteroides levii, Bacteroides caccae, Bacteroides urolyticus, Prevotella buccalis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella corporis, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Porphyromonas asaccharolyticus, Porphyromonas gingivalis, Bifidobacterium spp, Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifementans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidium, Propionibacterium granulosum, Veillonella parvula, Wolinella recta. Se ha determinado que Xanthomonas maltophilia, enterococcus faecium y Stenotrophomonas (Xantomax) maltophilia y estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a Meropenem.

Sin embargo al momento de prescribir Meropenem Pharmavial, deberán tenerse en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas, así como en datos epidemiológicos de cada institución, si están disponibles) para la utilización más adecuada de Meropenem.

#### Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a Meropenem, puede aparecer como resultado de a) descenso de la permeabilidad de la membrana externa en bacterias Gram negativas b) Reducción de la afinidad de las PBPs 3) Aumento de la expresión de bombas de expulsión 4) Aparición de enzimas capaces de degradar carbapenemes.

#### Farmacocinética

En voluntarios sanos, una infusión intravenosa de 30 minutos de una dosis única de Meropenem IV, resulta en niveles plasmáticos máximos de aproximadamente de 23 ug/ml con la dosis de 500 mg y 49 ug/ml con la dosis de 1 g. En voluntarios sanos, la inyección intravenosa de 1 bolo de Meropenem IV de 5 minutos produce niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 52 ug/ml con la dosis de 500 mg y 112 ug/ml con la dosis de 1 g. Las infusiones intravenosas de 1 g por un período de 2 minutos, 3 minutos y 5 minutos fueron comparadas en un estudio cruzado. Estos tiempos de infusión resultaron en niveles plasmáticos de 110, 91 y 94 ug/ml respectivamente. Después de una dosis intravenosa de 500 mg los niveles plasmáticos de Meropenem disminuyen a 1 ug/ml o menos, 6 horas después de la administración. Cuando se administran varias dosis cada 8 horas a sujetos con una función renal normal, no se observa acumulación de Meropenem. En sujetos con una función renal normal, la vida media de eliminación de Meropenem es de aproximadamente 1 hora. Meropenem se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 2%.

MARCELA CARATE  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
FARMACIA

Instituto Biológico Contemporáneo  
Dr. Roberto Tamanaha

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
Romina M. Ricci  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 15416

Alrededor del 70% de la dosis administrada por vía intravenosa se recupera en 12 horas en forma de Meropenem intacto en la orina; después de este tiempo se detecta muy poca excreción urinaria adicional. Se mantienen concentraciones urinarias de Meropenem superiores a 10 ug/ml hasta por 5 horas con la dosis de 500 mg. En voluntarios con una función renal normal, no se observó acumulación de Meropenem en el plasma ni en la orina con dosis de 500 mg cada 8 horas o de 1 g cada 6 horas.

El único metabolito de Meropenem no tiene actividad microbiológica. Meropenem penetra bien en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, incluyendo en líquido cefalorraquídeo, en pacientes con meningitis bacteriana y alcanza concentraciones superiores a las que se requieren para inhibir a la mayoría de las bacterias. Los estudios realizados en niños han demostrado que la farmacocinética de Meropenem IV en ellos es básicamente similar a la observada en adultos. La vida media de eliminación de IV, fue de aproximadamente 1,75 horas en infantes de 3 a 5 meses de edad. Las concentraciones de Meropenem se incrementan con una dosis superior a la dosis rango de 10 a 40 mg/kg. Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia renal han demostrado que la depuración plasmática de Meropenem, se relaciona con la depuración de creatinina. Es necesario ajustar la dosis en sujetos con insuficiencia renal. En los estudios farmacocinéticos realizados en individuos de edad avanzada, se encontró una correlación entre la reducción de la depuración plasmática de Meropenem y la disminución de la depuración de creatinina, asociada con la edad. Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con enfermedad hepática han demostrado que dicha enfermedad no tiene efecto sobre la farmacocinética de Meropenem.

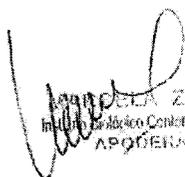
## Posología y Administración

### Posología

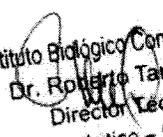
**Adultos:** La dosis y la duración del tratamiento deben establecerse con base en el tipo y la gravedad de la infección, así como el estado del paciente. Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (WHONET – Argentina y/o consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas, así como en datos epidemiológicos de cada institución, si están disponibles) para la utilización más adecuada de Meropenem. El rango de dosis es usualmente de 1,5 a 6 g diariamente, dividido en tres dosis. Las siguientes son recomendaciones posológicas generales:

- Neumonía, infecciones de las vías urinarias, infecciones ginecológicas como endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica e infecciones de la piel y tejidos blandos: 500 mg IV cada 8 horas.
- Neumonía nosocomial y sospechas de infección en pacientes neutropénicos y septicemia: 1 g IV cada 8 horas.
- Meningitis y fibrosis quística: 2 g IV cada 8 horas.

Al igual que con otros antibióticos, se debe tener cuidado al usar Meropenem como monoterapia en pacientes en estado crítico con una infección de las vías respiratorias bajas confirmada o sospechada por *Pseudomona aeruginosa*. Se recomienda efectuar regularmente prueba de sensibilidad al tratar una infección por *Pseudomona aeruginosa*. MEROPENEM PHARMAVIAL IV debe ser administrado en forma de un bolo intravenoso en un período aproximado de 5 minutos o por infusión intravenosa por un período aproximado de 15 a 30 minutos.

  
ROMINA M. RICCI  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica - MN 15416

  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
Romina M. Ricci  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 15416

  
Instituto Biológico Contemporáneo  
Dr. Roberto Tamana  
Director Técnico  
Farmacéutico - MN: 7.711  
IF-2019-07483229-APN-DERIVAMMAT

**Insuficiencia renal:** La dosis debe disminuirse en los pacientes cuya depuración de creatinina sea < 51 ml/min, según la tabla que aparece a continuación:

TABLA N°2

| Depuración de creatinina (ml/min) | Dosis (basada en dosis unitarias de 500 mg o 1 g o 2g según recomendaciones posológicas generales) |
|-----------------------------------|--|
| 26-50                             | 1 dosis unitaria cada 12 hs.   |
| 10-25                             | 1/2 dosis unitaria cada 12hs.  |
| <10                               | 1/2 dosis unitaria cada 24 hs.   |

MEROPENEM PHARMAVIAL IV es hemodializable. Si es necesario un tratamiento continuo, se recomienda que la unidad de dosificación (basada en el tipo y severidad de la infección) sea administrada como un complemento del procedimiento de hemodiálisis y restaurar la concentraciones plasmáticas terapéuticamente efectivas. No existe experiencia con el uso de MEROPENEM PHARMAVIAL IV en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. **Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con una depuración de creatinina mayor de 50 ml/min. **Niños:** Entre los tres meses y 12 años de edad se recomiendan de 10 a 40 mg/kg por vía intravenosa cada 8 horas según el tipo y la gravedad de la infección, la sensibilidad de los patógenos y el estado del paciente. En niños de más de 50 kg de peso corporal, debe utilizarse la dosis para adultos. **Excepciones:** Episodios febriles en pacientes neutropénicos, la dosis debe ser 20 mg/kg cada 8 horas. En la meningitis y en la fibrosis quística, la dosis recomendada es de 40 mg/kg cada 8 horas. No existe experiencia en niños con insuficiencia renal.

**Administración**

MEROPENEM PHARMAVIAL IV debe administrarse como un bolo intravenoso en aproximadamente 5 minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos utilizando las presentaciones disponibles. Cuando se utiliza MEROPENEM PHARMAVIAL IV para inyección intravenosa en bolo, debe reconstituirse con agua inyectable estéril (5 ml por 250 mg). Esto resulta en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml. Las soluciones reconstituidas son claras, incoloras o amarillo pálido. Cuando se utiliza MEROPENEM PHARMAVIAL IV para infusión intravenosa puede reconstituirse directamente con agua inyectable estéril o con una solución para infusión compatible y luego diluirse (50-200 ml) con esta misma solución. MEROPENEM PHARMAVIAL IV no debe mezclarse con soluciones que contienen otros medicamentos, por ejemplo, se ha visto que la soluciones de Meropenem mezcladas con soluciones de ciprofloxacina, produce un precipitado. Se recomienda utilizar soluciones recién preparadas de MEROPENEM PHARMAVIAL IV para la inyección o infusión intravenosas; sin embargo, las soluciones reconstituidas de MEROPENEM PHARMAVIAL IV conservan una potencia satisfactoria a temperatura ambiente (hasta 25°C) o en refrigeración (4°C), como se indica en la siguiente tabla:

| Tabla 3 | Diluyente            | 25°C | 4°C  |
|---------|----------------------|------|------|
|         | Agua Destilada       | 8hs  | 48hs |
|         | Solución Fisiológica | 10hs | 48hs |
|         | Glucosa 10%          | 2hs  | 8hs  |

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante. Con aguja y jeringa esterilizadas introduzca el solvente en el frasco ampolla, agítelo y está listo para su aplicación, en bolo o para dilución para infusión. Todos los frascos ampolla son para una sola administración. Para la reconstitución y administración, debe emplearse una técnica aseptica convencional. Las soluciones de Meropenem...

  
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
 Romina M. Ricci  
 Co-Directora Técnica  
 Farmacéutica: MN 15416

  
 MARCELA ZARATE  
 Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
 Directora

  
 Instituto Biológico Contemporáneo  
 Dr. Roberto Amanaha  
 Director Técnico

## Contraindicaciones

MEROPENEM PHARMAVIAL está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo. Se deberá tener precaución en pacientes que presentan antecedentes de hipersensibilidad a otros carbapenemes, penicilina u otros betalactámicos, pues pueden ser hipersensibles a Meropenem.

## Advertencias

**Reacciones de hipersensibilidad:** Se han reportado reacciones alérgicas (anafilácticas-anafilactoides) serias y ocasionalmente fatales en pacientes en terapia con penicilinas, incluyendo la asociación Meropenem. Es probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina o sensibilidad a múltiples alérgenos. Se debe realizar un interrogatorio cuidadoso antes de iniciar la terapia con MEROPENEM PHARMAVIAL acerca de hipersensibilidad previa a penicilinas, cefalosporinas u otro alérgeno. Si aparece una reacción alérgica se debe discontinuar el uso de MEROPENEM PHARMAVIAL e instituir la terapia adecuada. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides severas (incluido el shock anafiláctico) requieren un tratamiento de emergencia que puede incluir epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de la vía aérea incluida la intubación. Se ha identificado la ocurrencia de síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) con el uso de Meropenem.

**Colitis pseudomembranosa:** Como con otros antibióticos, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa de diferente gravedad con el uso de Meropenem. Es importante sospechar esta entidad ante la aparición de un cuadro diarreico en pacientes en tratamiento o que fueron tratados con Meropenem. Ante el diagnóstico de colitis por *C. difficile* se deberá tener en cuenta la suspensión de Meropenem y la instauración del tratamiento antibiótico específico.

**Convulsiones:** Se han comunicado con poca frecuencia casos de episodios convulsivos con el uso de carbapenemes, incluido Meropenem.

**Monitoreo de la función hepática:** Debido al riesgo de toxicidad hepática con Meropenem, se recomienda controlar periódicamente los parámetros hepáticos durante el tratamiento en pacientes con o sin antecedentes de trastornos previos.

**Excreción en leche materna:** Meropenem se excreta en bajas concentraciones por la leche materna. Ocasionalmente se han reportado casos de disbacteriosis con desarrollo de diarrea o muguet en lactantes de madres tratadas con betalactámicos. Meropenem solo debería utilizarse durante la lactancia si los beneficios esperados para la madre, justifican los riesgos potenciales para el lactante.

## Precauciones

### General

Se han informado ataques epilépticos y otras reacciones adversas del sistema nervioso central durante el tratamiento con Meropenem. Estas reacciones se han observado más comúnmente en pacientes con desórdenes del sistema nervioso central (por ejemplo lesiones cerebrales o antecedentes de ataques epilépticos) o meningitis bacteriana y/o función renal comprometida. Se recomienda un ajuste de la dosificación en pacientes con daño renal. Se recomienda una cerrada adherencia al régimen de dosificación especialmente en pacientes con factores conocidos que predispongan a actividad convulsiva. La terapia anticonvulsivante se deberá continuar en pacientes con desórdenes conocidos de epilepsia. Si se observan temblores, mioclonus o ataques epilépticos, los pacientes deberán ser evaluados neurológicamente y administrarles terapia anticonvulsiva, debiéndose reexaminar el régimen de dosis de MEROPENEM PHARMAVIAL IV para determinar si este se puede disminuir o discontinuar. Existe alguna evidencia clínica y de laboratorio de una alergenidad parcial cruzada entre otros antibióticos del tipo carbapenem y betalactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Con la mayoría de los antibióticos

IF 2019-67083116-APN-DEMANA-NM/T

Romina M. Ricci  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 15416

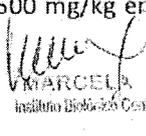
MARCELA ZAPATE  
Instituto Biotecnológico Contemporáneo S.A.  
APODERADO

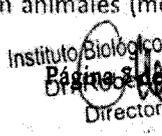
Instituto Biotecnológico Contemporáneo  
Página 1 de 95  
Dr. Roberto Tamahaha  
Director Técnico

beta-lactámicos se han señalado reacciones severas (que han incluido anafilaxia). Antes de empezar el tratamiento con Meropenem debe investigarse a fondo si se han presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad a antibióticos beta-lactámicos y MEROPENEM PHARMAVIAL IV debe utilizarse con precaución en pacientes con tales antecedentes. Si ocurre una reacción alérgica al Meropenem, debe suspenderse la administración del medicamento y tomarse las medidas adecuadas. En pacientes con enfermedad hepática debe vigilarse cuidadosamente los niveles de transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento con MEROPENEM PHARMAVIAL. No se recomienda utilizar MEROPENEM PHARMAVIAL en infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina. Al igual que con otros antibióticos, puede ocurrir un crecimiento exagerado de microorganismos no sensibles, por lo que es necesario observar continuamente a cada paciente. Con Meropenem, al igual que con casi todos los antibióticos, se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa, cuya gravedad puede variar desde leve hasta posiblemente fatal, por lo tanto, los antibióticos deben prescribirse con cuidado a personas con antecedentes de trastornos gastrointestinales, particularmente colitis. Es importante considerar la posibilidad de una colitis pseudomembranosa en pacientes que desarrollan diarrea durante el tratamiento con MEROPENEM PHARMAVIAL. Aunque los estudios indican que una toxina producida por Clostridium difficile es una de las principales causas de la colitis asociada con los antibióticos, también deben considerarse otras posibles causas. Al igual que con otros antibióticos, se debe tener precaución al usar MEROPENEM PHARMAVIAL como monoterapia en pacientes en estado crítico por una infección de las vías respiratorias inferiores por Pseudomona aeruginosa. Se recomienda efectuar regularmente pruebas de sensibilidad al tratar una infección causada por Pseudomona aeruginosa. La administración concomitante de MEROPENEM PHARMAVIAL con medicamentos potencialmente nefrotóxicos debe considerarse con precaución. **Uso pediátrico:** No se ha establecido la eficacia ni la tolerancia en bebés menores de tres meses, por lo tanto, no se recomienda emplear MEROPENEM PHARMAVIAL en pacientes de esta edad. No existe experiencia en niños con insuficiencia hepática o renal. **Uso geriátrico:** los pacientes mayores de 65 años no presentan un riesgo aumentado de desarrollar efectos adversos a causa de la edad. De todos modos, se debe ajustar la posología en caso de presentar insuficiencia renal (ver POSOLOGIA). En general, la elección de la dosis para un paciente geriátrico debe ser cuidadosa, usualmente comenzando por la dosis mínima, considerando una mayor incidencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y de una patología concomitante o tratamiento farmacológico. **Embarazo:** no se ha evaluado la seguridad de MEROPENEM PHARMAVIAL IV en el embarazo humano. Los estudios en animales no han revelado efectos indeseables sobre el feto en desarrollo. El único efecto adverso que se ha observado en estudios de reproducción animal es un aumento de la incidencia de aborto en monos, al utilizar 13 veces la exposición esperada en el ser humano. MEROPENEM PHARMAVIAL no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto. De cualquier manera, deberá utilizarse bajo supervisión directa del médico. **Lactancia:** Meropenem se detecta en muy bajas concentraciones en la leche de animales. MEROPENEM PHARMAVIAL no debe utilizarse durante la lactancia materna a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el bebé. **Pruebas de laboratorio: Hematológicas:** Trombocitopenia, eosinofilia, trombocitopenia y neutropenia reversibles. En algunos sujetos, pueden aparecer resultados positivos en la prueba de Coombs directa o indirecta. Disminución del tiempo de tromboplastina parcial. **Función hepática:** Aumentos reversibles de los niveles séricos de bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica, solos o combinados. **Función renal:** los estudios en animales indican que Meropenem es bien tolerado por el riñón. Evidencia histológica de daño tubular renal fue observada en ratas y perros sólo con dosis mayores de 2000 mg/kg. **Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y efectos sobre la fertilidad:** Meropenem es generalmente bien tolerado por el sistema nervioso central. Solamente se vieron efectos a altas dosis (> 200) mg/kg). Para una dosis intravenosa la DL50 en roedores es mayor a 2000 mg/kg. En estudios con dosis repetidas (hasta por seis meses) sólo fueron vistos efectos menores incluyendo un decremento pequeño en los parámetros de eritrocitos y un incremento en el peso del hígado en perros tratados con dosis de 500 mg/kg. No existió evidencia del potencial en las cinco pruebas realizadas y no se presentó evidencia de la toxicidad reproductora y teratogénica en los estudios a las máximas dosis en ratas y en monos (la dosis que no permite una reducción en el peso corporal de las ratas F1 fue de 120 mg/kg). No se presentó aumento en la incidencia de abortos a dosis de 500 mg/kg en un estudio preliminar con animales (monos). No hay evidencia de un

IF-2019-07485128-APN-DESA/ANMAT

  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
Romina M. Ricci  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 15416

  
MARCELA ZARATE  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

  
Instituto Biológico Contemporáneo  
Bérgio S. Amano  
Director Técnico  
7.711

- aumento en la sensibilidad a Meropenem en animales jóvenes comparados con los animales adultos. La formulación intravenosa fue bien tolerada en estudios con animales. El metabolito único de Meropenem ha tenido un perfil similar en la toxicidad con estudios en animales. **Interacciones medicamentosas:** Probenecid compite con Meropenem por la secreción tubular activa, y por tanto, inhibe la excreción renal, prolongando la vida media de eliminación y aumentando la concentración plasmática de Meropenem. Ya que la potencia y la duración de acción de MEROPENEM PHARMAVIAL IV son adecuadas cuando éste se administra sin probenecid, no se recomienda la administración concomitante de Probenecid y MEROPENEM PHARMAVIAL IV. No se ha estudiado el efecto potencial de MEROPENEM PHARMAVIAL IV sobre la unión a las proteínas de otros medicamentos o sobre su metabolismo, sin embargo, su unión a las proteínas es tan baja que no se anticipan interacciones con otros compuestos. MEROPENEM PHARMAVIAL IV se ha administrado de manera concomitante con muchos otros medicamentos sin que se observe ninguna interacción farmacológica adversa aparente, sin embargo, no se cuenta con estudios de interacción específica sobre interacciones medicamentosas potenciales. **Acido valproico:** Meropenem puede reducir los niveles séricos de ácido valproico. En algunos pacientes se pueden alcanzar niveles subterapéuticos (rango terapéutico considerado 50 a 100 mcg/ml). **Medicamentos potencialmente nefrotóxicos:** deberán administrarse con precaución con MEROPENEM PHARMAVIAL. **Ciprofloxacina:** Se debe procurar no mezclar con soluciones que contengan Ciprofloxacina, ya que se ha reportado formación de precipitados con la mezcla.

### Reacciones adversas

**Adultos:** Durante investigaciones clínicas, 2.904 pacientes adultos inmunocompetentes fueron tratados por infecciones que no eran del sistema nervioso central con MEROPENEM PHARMAVIAL IV (500 mg o 1000 mg cada 8 hs). Las muertes de 5 pacientes fueron determinadas como posiblemente relacionadas con el Meropenem, 36 (1,2%) pacientes debieron discontinuar la terapia por efectos adversos. **Reacciones adversas locales:** Inflamación en el sitio de la inyección (2,4%) flebitis / tromboflebitis (0,8%). Reacción en el sitio de la inyección (0,9%). Rara vez se produce dolor. **Reacciones adversas sistémicas:** Reacciones clínicas adversas sistémicas que fueron informadas raramente con relación a Meropenem que ocurrían en más del 1,0 % de los pacientes fueron: diarrea: 4,8%; náuseas/vómitos: 3,6%; dolor de cabeza: 2,3%; erupción: 1,9%; puño: 1,2%; apnea: 1,3%; constipación: 1,4%; sepsis: 1,6% y shock: 1,2%. Reacciones clínicas adversas sistémicas que fueron informadas raramente con relación a Meropenem que ocurran en menos que o igual al 1,0 % pero mayor a 0,1% de los pacientes se enumeran abajo, dentro de cada sistema del cuerpo: Episodios de sangrado: Hemorragia gastrointestinal (0,5%), melena (0,3%), epistaxis (0,2%). **Cuerpo como un todo:** Dolor, dolor abdominal, dolor de pecho, fiebre, dilatación abdominal, dolor de espalda, escalofríos, dolor pélvico. **Sistema digestivo:** Moniliasis oral, anorexia, ictericia/ictericia colestásica, flatulencia, íleo, falla hepática, dispepsia y obstrucción intestinal. Sistema hémico y linfático: Anemia, anemia hipocrómica e hipovolemia. **Sistema nervioso:** Insomnio, agitación/delirio, confusión, vértigos, nerviosismo, ataques epilépticos, parestesias, alucinaciones, somnolencia, ansiedad, depresión, astenia. **Sistema respiratorio:** Desorden respiratorio, disnea, efusión pleural, asma, aumento de tos, edema de pulmón. **Piel y apéndices:** Urticaria, sudoración, úlcera de piel, Síndrome DRESS (Síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y reacción sistémica). **Sistema urogenital:** Disuria, falla renal, moniliasis vaginal e incontinencia urinaria. **Cambios adversos de laboratorio: Hematológicos:** Aumento de plaquetas, aumento de eosinófilos, tiempo de protrombina prolongado, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, disminución de plaquetas, disminución de hemoglobina, hematocrito disminuido, disminución de glóbulos blancos, leucocitosis e hipokalemia. **Renal:** Aumento de creatinina y BUN.

**NOTA:** Para los pacientes con grados variables de daño renal la incidencia de paro cardíaco, falla renal, ataques epilépticos y shock, independientes de la relación a Meropenem, se incrementa en pacientes con falla renal moderada a severa (clearance de creatinina > 10 a 26 ml/min). **Pacientes pediátricos:** Reacciones adversas clínicas: Meropenem fue estudiado en 515 pacientes pediátricos (> 3 meses < 13 años de edad) con infecciones bacterianas serias en las dosis de 10 a 20 mg/kg cada 8 hs. Los tipos de reacciones adversas clínicas observadas en estos pacientes son similares a los adultos. **Reacciones adversas clínicas informadas relacionadas con el producto fueron:** diarrea: 3,5%; rash: 1,6%; náuseas y vómitos 0,8%.

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
Romina M. Ricci  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 15416

MARCELA ZARATE  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
ABODERADO

Página 8 de 9  
Instituto Biológico Contemporáneo  
Dr. Roberto Tamana  
Director Técnico

Meropenem fue estudiado en 321 pacientes pediátricos (> 3 meses < 17 años de edad) con meningitis en una dosificación de 40 mg/kg cada 8 hs. Los tipos de reacciones adversas clínicas consideradas en estos pacientes son similares a los adultos. Las reacciones adversas más comunes informadas relacionadas con el producto fueron: rash (moniliasis sobre todo en la zona de pañales): 3,1%; diarrea: 4,7 %; moniliasis oral: 1,9% y glositis: 1,0%. Otros efectos adversos informados para Meropenem: Hematológicos: agranulocitosis, neutropenia y leucopenia, Necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens Johnson, angioedema y eritema multiforme.

### Sobredosis

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / Hospital Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648.

Las propiedades farmacológicas y la forma de administración hacen poco probable que ocurra una sobredosificación intencional. Podría ocurrir una sobredosis accidental durante el tratamiento, particularmente en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático. En individuos normales se producirá una rápida eliminación renal mientras que en sujetos con insuficiencia renal, la hemodiálisis permitirá eliminar Meropenem y su metabolito.

### Conservación

Mantener a menos de 30° C. Se recomienda utilizar soluciones recién preparadas de MEROPENEM PHARMAVIAL IV. Sin embargo, las soluciones reconstituidas de MEROPENEM PHARMAVIAL conservan una potencia satisfactoria a temperatura ambiente (hasta 25°C, refrigeradas a 4°C, como se indica en la Tabla Nº 3). Las soluciones de MEROPENEM PHARMAVIAL no deben congelarse. Agitar la solución reconstituida antes de usarla. Todos los frascos-ampolla son para una sola administración. Para la reconstitución y administración debe emplearse una técnica aséptica convencional.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado Nº: 52.212

### Presentación

MEROPENEM PHARMAVIAL 1 g IV / MEROPENEM PHARMAVIAL 500 mg IV: envases con 10, 25, 50 y 100 todas de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Polvo para reconstituir. Uso inyectable. Industria Argentina. Venta bajo receta archivada.

Fecha de última revisión: 08/2018. V 2.0

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

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

Director Técnico: Roberto Tamanaha, Farmacéutico.

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Gral. Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó, Buenos Aires, Argentina.

  
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.  
Romina M. Ricci  
Co Directora Técnica  
Farmacéutica: MN 15416

  
Roberto Tamanaha  
Director Técnico  
Farmacéutico: MN 15416

IF-2018-00000000-00000-APN-DERMA#ANMAT  
Instituto Biológico Contemporáneo  
Dr. Roberto Tamanaha  
Director Técnico  
Farmacéutico: MN 15416



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-01485123-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 9 de Enero de 2019

**Referencia:** EX-2018-66821402- Prospecto Meropenem.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 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: 2019.01.09 09:10:02 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.01.09 09:10:03 -03'00'