

**ANEXA I**

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,  
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Viena Austria	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20ml
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Viena Austria	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g /30ml
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgia	Meronem IV 500mg	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgia	Meronem IV 1g	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Cipru	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	MERONEM	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Cipru	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	MERONEM	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Republica Cehă	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	MERONEM	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Republica Cehă	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	MERONEM	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	MERONEM	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemarca	MERONEM	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Estonia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Marea Britanie	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Estonia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Marea Britanie	Meronem	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/20 ml
Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlanda	Meronem 500mg	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlanda	Meronem 1g	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Franța	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Franța	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Franța	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Franța	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Germania	Meronem 500 mg	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/ 10 ml 5 mg/ ml
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Germania	Meronem 1000 mg	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/20 ml 5 mg/ ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Grecia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grecia	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Grecia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grecia	Meronem	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Ungaria	AstraZeneca Kft.- Ungaria H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungaria	Meronem 500mg intravenas injekcio	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Ungaria	AstraZeneca Kft. - Ungaria H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungaria	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Islanda	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Marea Britanie	Meronem 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Islanda	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Marea Britanie	Meronem 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem IV 0.5 g Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.	0.5g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem IV 1 g Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	500 mg/2 ml (not marketed)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 250 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	250 mg/5 ml (not marketed)

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/10 ml (not marketed)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/20 ml (not marketed)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	250 mg/100 ml (not marketed)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/100 ml (not marketed)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Franțasco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1 g/100 ml (not marketed)
Letonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meropenem 500mg	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Letonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem 1g	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Lituania	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem IV	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/10 ml
Lituania	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem IV	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/20 ml
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgia	Meronem IV 500mg	500mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgia	Meronem IV 1g	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem IV 0.5 g Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.	0.5g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem IV 1 g Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml



<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Olanda	Meronem i.v.	250 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	In the process of being cancelled
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Olanda	Meronem i.v.	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Olanda	Meronem i.v.	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Norvegia	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norvegia	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Norvegia	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norvegia	Meronem	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Polonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Polonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalia	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	500 mg/2 ml (not marketed)
Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalia	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalia	Meronem	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
România	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
România	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem i.v. 1g	1g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Republica Slovacia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Marea Britanie	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Marea Britanie	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	50 mg/ml
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Marea Britanie	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	50 mg/ml
Spania	AstraZeneca Farmacéutica Spania, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spania	Meronem I.V., 500	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml
Spania	AstraZeneca Farmacéutica Spania, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spania	Meronem I.V., 1000	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml
Suedia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suedia	Meronem	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/10 ml pentru injecție sau concentrație variabilă pentru perfuzie
Suedia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suedia	Meronem	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/ 20 ml pentru injecție sau concentrație variabilă pentru perfuzie
Marea Britanie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem IV 500mg	500 mg	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	500 mg/20 ml

<b>Statul Membru EU/EEA</b>	<b>Deținătorul autorizației de punere pe piață</b>	<b>Numele inventat</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Calea de administrare</b>	<b>Conținutul concentrația</b>
Marea Britanie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Marea Britanie	Meronem IV 1g	1 g	Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă	Administrare intravenoasă	1g/30 ml

**ANEXA II**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI  
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI  
PREZENTATE DE EMEA**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU MERONEM ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Meropenem face parte din familia de medicamente antibacteriene a beta-lactamelor și aparține clasei de carbapeneme, având un spectru larg de acțiune antibacteriană *in vitro* împotriva patogenilor aerobi și anaerobi Gram-pozitivi și Gram-negativi, inclusiv a Enterobacteriaceelor producătoare de beta-lactamază cu spectru extins (BLSE) și beta-lactamază AMpC cromozomală. Acesta inhibă sinteza peretelui bacterian ca și alte antibiotice din clasa beta-lactamelor, dar este rezistent la degradarea cauzată de beta-lactamaze sau cefalosporinaze.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a remarcat că domeniul de aplicare al acestei proceduri de armonizare a RCP vizează două concentrații (500 mg și 1 g) cu formă farmaceutică intravenoasă unică.

Mai multe sfere de discordanță în informațiile despre produs pentru meropenem au fost evaluate de către CHMP și au fost adoptate Informațiile despre produs (IP) revizuite. Principalele sfere de armonizare au fost următoarele.

#### - Aspecte de calitate

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat o armonizare a modulului 3. Substanța activă meropenem trihidrat este fabricată de doi producători. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japonia) a fost inițiatorul, iar ACS Dobfar SpA (Milano / Italia) este un producător alternativ al substanței intermediare HECA, precum și al meropenemului trihidrat steril pur. Acest din urmă producător este, de asemenea, aprobat în majoritatea statelor membre și, prin urmare, este menționat și în documentația armonizată.

Informațiile prezentate reflectă cele aprobate în momentul actual pentru Dainippon Sumitomo Pharma și pentru ACS Dobfar SpA și includ informații suplimentare, precum și modificările care au avut loc până în prezent.

Informațiile prezentate în modulul „Calitate” cu privire la stabilitatea produselor sunt completate cu cele mai recente date comerciale care justifică perioada de valabilitate de 4 ani când produsele sunt păstrate la temperaturi de până la 30°C.

Secțiunile din RCP care se referă la aspectele de calitate ale dosarului, în special secțiunile 6.3 și 6.4, au fost, de asemenea, armonizate. Titularul autorizației de introducere pe piață s-a angajat să transmită date suplimentare în intervalul de timp specificat în scrisoarea de angajament din 23 iulie 2009.

#### - Aspecte de siguranță și eficacitate

### Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

#### **Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară și pneumonie nozocomială**

Programul clinic prezentat în momentul depunerii cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață a descris 6 studii clinice pe aproximativ 1200 de pacienți, din care circa 650 au fost tratați cu meropenem. În aceste studii au fost recrutați pacienți cu infecții ale căilor respiratorii inferioare (LRTI), lucru adecvat la momentul respectiv. Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat o prezentare generală a patogenilor relevanți pentru LRTI, inclusiv date rezumat privind concentrația minimă inhibitoare (CMI) pentru patogenii LRTI comuni izolați.

Deși este recunoscut faptul că nu toți pacienții cu pneumonie comunitară (CAP) necesită tratament cu un carbapenem, titularul autorizației de introducere pe piață a argumentat că limitarea indicației exclusiv la cazurile severe nu este necesară întrucât severitatea este deja presupusă având în vedere calea de administrare a produsului și alte aspecte ale etichetării. Luând în calcul toate informațiile, CHMP a considerat că nu există o necesitate imperativă de a califica CAP deoarece nu se estimează că un medic ar recurge la utilizarea unui agent intravenos pentru tratarea formelor ușoare de CAP.

Dimpotrivă, având în vedere patogenii prevăzuți și potențiala severitate a acestor infecții, studiile clinice recente, practica clinică, contextul microbiologic actual, liniile directoare internaționale și naționale și ținând cont de utilizarea corespunzătoare a antibioticelor, meropenem poate fi considerat un tratament antibacterian adecvat în cazul pneumoniei dobândite în spital (HAP). Deși bacteriologia pneumoniei nozocomiale și cea a pneumoniei asociate aparatelor de ventilație artificială (VAP) sunt similare, severitatea stării generale a pacienților și rezultatul tratamentului sunt suficient de diferite pentru a considera că eficacitatea în cazul VAP nu poate fi extrapolată pe baza eficacității în cazul pneumoniei nozocomiale. De asemenea, meropenem nu a fost evaluat în mod oficial în cadrul unui studiu clinic pentru VAP. Prin urmare, CHMP a acceptat că severitatea stării generale a pacienților și rezultatul tratamentului sunt suficient de diferite pentru a nu permite extrapolarea eficacității în cazul VAP pe baza eficacității în cazul HAP.

În final, CHMP a fost de acord cu următoarea indicație:

### ***Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară și pneumonie nozocomială***

Trebuie să se remarce, de asemenea, caracterul identic al considerațiilor referitoare la pneumonie pentru adulți și pentru copii. În ceea ce privește populația pediatrică, CHMP este de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață referitor la menționarea limitei de vârstă inferioare de „3 luni”, dar consideră că trebuie să se mențină opțiunea de tratare a copiilor mai mici de 3 luni, inclusiv a nou-născuților.

### **Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică (FC)**

Programul clinic prezentat în momentul depunerii cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață a descris 1 studiu clinic la 40 de pacienți, din care 27 au fost tratați cu meropenem. Datele provenite din acesta și dintr-un studiu suplimentar, în rândul a 122 de pacienți (din care 70 au primit meropenem în combinație cu tobramicină), desfășurat de la prima înregistrare, indică faptul că meropenem este eficient în tratamentul LRTI la pacienți cu FC și este similar ca eficacitate cu ceftazidim administrat în monoterapie sau în combinație cu tobramicină. Au fost, de asemenea, prezentate date rezumat privind CMI pentru patogenii pulmonari comuni la pacienți cu FC izolați din cele două studii.

Având în vedere datele de susceptibilitate recente pentru izolații europeni din diferite programe de supraveghere și în lumina datelor clinice, AstraZeneca propune ca *P. aeruginosa* și *Burkholderia cepacia* să fie menționate în categoria speciilor care pot fi rezistente la meropenem. Deși alte medicamente prezintă o activitate împotriva *P. aeruginosa*, specialiștii preferă să dispună de o varietate de agenți pentru a soluționa problemele de reducere temporară a susceptibilității (respectiv, rotația antibioticelor), alergii sau alte intoleranțe. Majoritatea specialiștilor ar recomanda utilizarea unor combinații de antibiotice pentru a trata pacienții cu FC, inclusiv combinații administrate intravenos, pe cale orală sau prin inhalare. Titularul autorizației de introducere pe piață a adus în discuție dovezile beneficiilor tratamentului cu Meronem derivate din studii, date naționale și internaționale privind utilizarea umanitară/pentru anumiți pacienți și studii comparative. Au fost, de asemenea, discutate și terapii alternative. Ameliorarea funcției pulmonare în urma unui puseu pulmonar acut în FC este importantă pentru calitatea vieții și supraviețuirea pacientului, întrucât funcția pulmonară este cel mai bun predictor al mortalității. Prin urmare, ameliorarea funcției pulmonare reprezintă principalul beneficiu obținut în urma tratamentului cu meropenem. Nu există suficiente date adecvate din studiile clinice pentru a realiza o evaluare substanțială a beneficiilor în FC, dar două studii recente care au evaluat meropenem în combinație cu tobramicină au fost discutate

de titularul autorizației de introducere pe piață, unul dintre acestea rămânând unul din cele mai ample studii realizate în cazul FC. O ameliorare a funcției pulmonare este, de asemenea, evidentă la pacienții cu FC tratați cu meropenem din două programe de utilizare umanitară aduse în discuție de titularul autorizației de introducere pe piață.

A fost, de asemenea, discutată siguranța Meronem în FC derivată din studii, date naționale și internaționale privind utilizarea umanitară/pentru anumiți pacienți și studii comparative între meropenem și tobramicină sau ceftazidim. Titularul autorizației de introducere pe piață a căutat, de asemenea, în baza de date privind siguranța pacienților cazuri cu antecedente medicale de FC. Au fost identificate un număr total de 484 de evenimente în 273 de cazuri, care au fost centralizate și discutate de titularul autorizației de introducere pe piață. Titularul autorizației de introducere pe piață nu a primit rapoartări de reacții adverse asociate cu meropenemul inhalat sau nebulizat. Pe baza datelor discutate, titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că profilul de siguranță raportat în rândul populației de pacienți cu FC este similar cu cel raportat în general și că meropenem este bine tolerat. Printre riscurile cele mai frecvente se numără greața și modificări ale analizelor funcției hepatice, iar aceste rezultate au fost reversibile în urma întreruperii tratamentului.

CHMP a considerat că argumentele aduse de titularul autorizației de introducere pe piață sunt satisfăcătoare și a fost de acord ca mențiunea specifică privind fibroza chistică din secțiunea „Indicații” să fie amplasată la categoria infecțiilor căilor respiratorii inferioare:

### ***Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică***

În ceea ce privește populația pediatrică, CHMP a fost de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață referitor la menționarea limitei de vârstă inferioare de „3 luni”, dar consideră că trebuie să se mențină opțiunea de tratare a copiilor mai mici de 3 luni, inclusiv a nou-născuților.

### **Infecții complicate ale căilor urinare (ICUc)**

Până în prezent, au fost realizate 7 studii sponsorizate de AstraZeneca (AZ) în cazul ICU. Toate aceste studii (1 pivot și 6 de susținere) au fost prezentate în prealabil în cererea inițială de eliberare a autorizației de introducere pe piață. Pentru studiile AZ, infecțiile complicate ale căilor urinare au fost asociate cu anomalii structurale și/sau funcționale, cum ar fi hipertrofia prostatei, hidronefroza, vezică neurogenă, reflux vezicoureteric, strictură, calcul, tumoare, infecții ale căilor urinare superioare sau prolaps, cateter urinar permanent sau diagnostic urologic ori procedură chirurgicală concomitentă. Au fost, de asemenea, incluse date rezumat privind CMI.

Caracterul adecvat al carbapenemelor, între care meropenem, în ICU este susținut de studii clinice și de experiența clinică. Orientările clinice recomandă penemele în ICUc fără deosebire între medicamente în materie de eficacitate și siguranță. În consecință, având în vedere cunoștințele privind clasa farmacologică a -penemelor, contextul microbiologic actual, practica clinică și recomandările clinice, necesitatea medicală a penemelor în anumite situații și ținând cont de faptul că meropenem trebuie utilizat doar în cazul infecțiilor bacteriene severe suspectate sau cauzate de patogeni rezistenți la alte beta-lactame și susceptibili la meropenem, CHMP a considerat acceptabilă următoarea formulare cu privire la meropenem a indicației terapeutice din RCP:

### ***Infecții complicate ale căilor urinare***

Trebuie să se remarce caracterul identic al considerațiilor referitoare la ICUc pentru adulți și pentru copii. În ceea ce privește populația pediatrică, CHMP a fost de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață referitor la menționarea limitei de vârstă inferioare de „3 luni”, dar consideră că trebuie să se mențină opțiunea de tratare a copiilor mai mici de 3 luni, inclusiv a nou-născuților.

### **Infecții intra-abdominale complicate**

Programul clinic prezentat în momentul depunerii cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață a descris 5 studii clinice pe aproximativ 1150 de pacienți cu IIA, din care circa



580 au fost tratați cu meropenem. De la depunerea cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață, au fost realizate alte 5 studii clinice pe aproximativ 650 de pacienți (nu sunt disponibile date privind numărul de pacienți tratați cu meropenem). Titularul autorizației de introducere pe piață a enumerat, de asemenea, patogenii relevanți pentru IIA, incluzând date rezumat privind CMI pentru patogenii IIA comuni izolați din studiile clinice.

CHMP a remarcat că indicația propusă în cazul IIA complicate este în conformitate cu documentația clinică și cu experiența clinică dobândită în acest domeniu. Meropenem este menționat ca medicament recomandat în ghidurile terapeutice, iar indicația „Infecții intra-abdominale” este aprobată în toate cele 29 de țări europene. Prin urmare, CHMP a fost de acord că formularea indicației terapeutice este adecvată, după cum urmează:

### ***Infecții intra-abdominale complicate***

Considerațiile referitoare la IIA sunt identice pentru adulți și pentru copii. În ceea ce privește populația pediatrică, CHMP a fost de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață referitor la menționarea limitei de vârstă inferioare de „3 luni”, dar consideră că trebuie să se mențină opțiunea de tratare a copiilor mai mici de 3 luni, inclusiv a nou-născuților.

### **Infecții intra- partum și post-partum**

Programul clinic prezentat în momentul depunerii cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață a descris 1 studiu clinic în rândul a aproximativ 500 de pacienți cu infecții obstetrice și ginecologice, din care circa 250 au fost tratați cu meropenem. Datele din acest studiu au arătat că meropenem este extrem de eficient în tratamentul infecțiilor ginecologice de origine bacteriană. Eficacitatea clinică și bacteriologică a meropenem administrat în monoterapie a fost similară celei a tratamentului combinat cu clindamicină plus gentamicină. Sunt furnizate date rezumat privind CMI pentru patogenii ginecologici comuni izolați din studiul clinic prezentat în cadrul cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață.

CHMP a considerat că ar fi artificial să se pună accentul pe unele infecții sub-ginecologice deoarece nivelul de demonstrare a fost limitat în general pentru infecțiile ginecologice și, în special, când se examinează anumite indicații secundare precum epiziotomie, endometrită. Prin urmare, CHMP a considerat mai adecvat să clasifice aceste indicații secundare ca termeni generali și a fost astfel de acord cu următoarea indicație:

### ***Infecții intra- și post-partum***

S-a remarcat că această indicație a fost solicitată pentru adulți și copii, dar nu au fost propuse recomandări de posologie pediatrică de către titularul autorizației de introducere pe piață; totuși, acest lucru este acceptat având în vedere infecțiile ginecologice prezentate.

### **Infecții complicate ale pielii și structurii pielii (IPSPc)**

Programul clinic prezentat în momentul depunerii cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață a descris 6 studii clinice la aproximativ 950 de pacienți cu IPSP, din care circa 470 au fost tratați cu meropenem. De la depunerea cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață, au fost realizate ale 2 studii clinice la aproximativ 1050 de pacienți, din care circa 520 de pacienți au primit meropenem.

CHMP a considerat că documentația clinică prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață nu a contribuit în mare măsură la evaluare, deoarece studiile includ o combinație de infecții cutanate cu spectru larg fără o documentație substanțială cu privire la celulita severă, nefiind în totalitate relevantă, având în vedere interesul penemelor. Cu toate acestea, interesul utilizării carbapenemelor, între care meropenem, în IPSPc este acum susținut de experiența clinică. În consecință, ținând cont de activitatea microbiologică a -penemelor, de contextul microbiologic actual, de practica clinică, de

necesitatea medicală a penemelor în anumite situații și de faptul că meropenemul este destinat utilizării doar în cazul unor infecții bacteriene severe suspectate sau cauzate de patogeni rezistenți la alte beta-lactame și susceptibili la meropenem, CHMP a considerat acceptabilă următoarea indicație:

### ***Infecții cutanate și ale țesutului cutanat complicate***

A fost remarcat caracterul identic al considerațiilor referitoare la IPSPc pentru adulți și pentru copii. În ceea ce privește populația pediatrică, CHMP a fost de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață referitor la menționarea limitei de vârstă inferioare de „3 luni”, dar consideră că trebuie să se mențină opțiunea de tratare a copiilor mai mici de 3 luni, inclusiv a nou-născuților.

### **Meningită bacteriană acută**

Programul clinic prezentat în momentul depunerii cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață descrie 4 studii clinice la aproximativ 220 de pacienți cu infecții de tipul meningitei, din care circa 120 au fost tratați cu meropenem. Datele din aceste studii au arătat că meropenem a fost eficace în tratamentul meningitei bacteriene și a fost similar ca eficacitate cu cefotaximul/ceftriaxona. Sunt furnizate date rezumat privind CMI pentru patogenii comuni ai meningitei izolați din studiile clinice prezentate în cadrul cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață.

Studiile 3591IL/0065 și 3591IL/0022 au inclus doar pacienți pediatrici, dar studiile 3591IL/0020 și 3591IL/0021 au inclus atât pacienți pediatrici, cât și adulți. Caracterul adecvat al meropenemului în tratarea meningitei bacteriene acute la adulți se bazează pe evaluarea în rândul adulților menționați mai sus, la care se adaugă o extrapolare a eficacității pe baza grupului mult mai extins de copii cu meningită care au fost, de asemenea, evaluați. Această extrapolare este considerată valabilă deoarece fiziopatologia meningitei și etiologia bacteriană a acestora sunt, în esență, identice la adulți și copii, cunoscând raportul de doză dintre adulți și copii (40 mg/kg la copii echivalează cu o doză unitară de 2 g la adulți).

Cu toate acestea, în pofida datelor clinice inadecvate furnizate, interesul clinic al acestui medicament nu trebuie neglijat, în special la tulpinile Gram-negative rezistente care produc beta-lactamază cu spectru extins. Utilizarea meropenemului în cazul meningitei este acum considerată a fi susținută de experiența clinică și recunoscută în ghidurile terapeutice. În consecință, ținând cont de activitatea microbiologică a meropenemului, de contextul microbiologic actual, de practica clinică, de necesitatea medicală a penemelor în anumite situații și de faptul că meropenemul este destinat utilizării doar în cazul unor infecții bacteriene severe suspectate sau cauzate de patogeni rezistenți la alte beta-lactame și susceptibili la meropenem, CHMP a considerat acceptabilă indicația de „meningită bacteriană acută”.

În ceea ce privește populația pediatrică, CHMP a fost de acord cu TITULARUL autorizației de introducere pe piață referitor la menționarea limitei de vârstă inferioare de „3 luni”, dar consideră că trebuie să se mențină opțiunea de tratare a copiilor mai mici de 3 luni, inclusiv a nou-născuților. CHMP a considerat că, deși nivelul de demonstrare a fost mai limitat la adulți decât la copii, meropenemul reprezintă o opțiune adecvată și pentru tratarea cazurilor de meningită acută la adulți.

În consecință, următoarea formulare a fost acceptată de CHMP:

### ***Meningită bacteriană acută***

#### **Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă**

Programul clinic prezentat în momentul depunerii cererii inițiale de eliberare a autorizației de introducere pe piață a descris 2 studii clinice la aproximativ 470 de pacienți, din care circa 230 au fost tratați cu meropenem.

CHMP a remarcat că indicația de neutropenie este în prezent aprobată în majoritatea statelor membre. Interesul utilizării meropenemului ca tratament empiric pentru neutropenia febrilă este susținut de experiența clinică și este recunoscut în ghidurile terapeutice. În consecință, ținând cont de bacteriile implicate în această situație, de contextul microbiologic actual, de practica clinică, de necesitatea medicală a penemelor în unele cazuri și de faptul că meropenemul este destinat utilizării doar în cazul unor infecții bacteriene severe suspectate sau cauzate de patogeni rezistenți la alte beta-lactame și susceptibili la meropenem, CHMP a considerat că indicația pentru *tratamentul neutropeniei febrile* ar putea fi acceptată.

A fost remarcat caracterul identic al considerațiilor pentru adulți și pentru copii. În ceea ce privește populația pediatrică, CHMP a fost de acord cu titularul autorizației de introducere pe piață referitor la menționarea limitei de vârstă inferioare de „3 luni”, dar consideră că trebuie să se mențină opțiunea de tratare a copiilor mai mici de 3 luni, inclusiv a nou-născuților.

CHMP a fost de acord cu următoarea indicație armonizată:

***Meropenem poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană***

Dintr-o perspectivă conceptuală, combinațiile de medicamente antibacteriene din diferite clase pot acoperi patogeni nesuspecțai, pot îmbunătăți acoperirea pentru patogenii rezistenți la antibiotice precum *P. aeruginosa*, pot preveni sau reduce rezistența la antibiotice și pot obține rezultate clinice și bacteriologice mai bune. Aceasta poate, de asemenea, contribui la reducerea rezistenței prin diminuarea transmisiei pe orizontală a infecțiilor tratate inadecvat cauzate de patogeni rezistenți la antibiotice. Decizia de a utiliza meropenem ca parte a unui regim combinat va fi luată de cadrele medicale ținând cont de caracteristicile individuale ale pacienților, de infecția tratată, de flora bacteriană locală predominantă și de profilurile acestora de susceptibilitate la antibiotice.

Profilul de siguranță se bazează în principal pe studiile clinice de monoterapie, numărul de raportări post-comercializare ale reacțiilor adverse în rândul pacienților care primesc biterapie fiind scăzut, prin urmare, nu ar fi posibilă o extrapolare pe baza acestora.

CHMP a considerat că nu există o necesitate imperativă a unei afirmații specifice privind strategiile de combinare în RCP, întrucât practica clinică este ghidată de orientările oficiale, după cum se menționează în secțiunea 4.1 din RCP:

***Atenție deosebită trebuie acordată recomandărilor oficiale privind utilizarea adecvată de agenți antibacterieni.***

**Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare**

Pe scurt, CHMP a armonizat dozele, atât pentru adulți și adolescenți, cât și pentru copiii cu o greutate corporală de peste 50 kg, la un nivel de 500 mg sau 1 g (care se administrează la fiecare 8 ore), iar pentru copiii cu vârsta peste 3 luni (și mai mici) până la 11 ani și cu o greutate corporală de până la 50 kg, la un nivel de 10 sau 20 mg/kg (care se administrează la fiecare 8 ore) pentru următoarele indicații:

- pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară și pneumonie nozocomială
- infecții complicate ale căilor urinare
- infecții intra-abdominale complicate
- infecții intra- partum și post-partum (numai pentru adulți)
- infecții cutanate și ale țesutului cutanat complicate

Pentru indicațiile de mai sus, ținând seama de profilul de siguranță al medicamentului, CHMP a considerat că nu trebuie să se depășească dozarea la peste 1 g în bolusul intravenos la adulți și 20 mg/kg în bolusul intravenos la copii. CHMP a acceptat să adauge următoarea afirmație la secțiunea 4.2 din RCP:

***Sunt disponibile date limitate privind siguranța care să justifice un bolus intravenos de 2 g sau un bolus pediatric corespunzător de 40 mg/kg.***

Pentru infecțiile bronhopulmonare în fibroza chistică, CHMP a fost de acord cu propunerea titularului autorizației de introducere pe piață privind un regim de dozare care să includă posologia de 2 g/8 h la adulți și adolescenți, precum și la copii cu o greutate corporală de peste 50 kg, și de 40 mg/kg q8h la copii de la 3 luni (și mai mici) până la 11 ani și cu o greutate corporală de până la 50 kg, deoarece în tratamentul infecțiilor cauzate de *Acinetobacter* sau *P. aeruginosa* sunt necesare, în mod special, doze mai mari. Trebuie evitate dozele mai scăzute în tratarea acestor infecții din cauza riscului de concentrații suboptimale.

Pentru indicația de meningită bacteriană acută, CHMP a fost de acord cu propunerea titularului autorizației de introducere pe piață privind un regim de dozare care să includă exclusiv doze mai mari a câte 2 g, administrate la fiecare 8 ore pentru adulți și adolescenți, precum și pentru copii cu o greutate corporală de peste 50 kg. Pentru copiii cu vârsta peste 3 luni (și mai mici) până la 11 ani și cu o greutate corporală de până la 50 kg, a fost acceptată o doză de 40 mg/kg administrată la fiecare 8 ore.

Pentru toate indicațiile, nu s-a considerat a fi necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții vârstnici cu funcție renală normală sau cu valori ale clearance-ului creatininei mai mari de 50 ml/min. În ceea ce privește posologia la vârstnici, CHMP a considerat că o vârstă de peste 65 de ani nu constituie o problemă în sine pentru administrarea medicamentului, cu excepția cazului în care starea clinică și funcția renală a pacientului sunt modificate semnificativ.

Cu privire la schema de dozare pentru adulți cu insuficiență renală, titularul autorizației de introducere pe piață a declarat că nu au fost studiate ajustări ale dozei la limita superioară de la 1 g la 2 g, dar că acestea sunt utilizate pe scară largă în practica clinică.

Recomandarea titularului autorizației introducerii pe piață privind administrarea în decurs de 15 până la 30 de minute se bazează pe recomandările de dozare utilizate în studiile de eficacitate realizate pentru a susține înregistrarea meropenemului.

#### **Secțiunea 4.3 - Contraindicații**

CHMP a fost de acord cu următoarele informații adăugate de titularul autorizației de introducere pe piață la secțiunea 4.3 din RCP privind hipersensibilitatea la orice alt agent antibacterian din clasa carbapenemelor și hipersensibilitatea severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de agent antibacterian din clasa beta-lactamelor (de exemplu, peniciline sau cefalosporine).

***Hipersensibilitate la orice alt agent antibacterian din clasa carbapenemelor.***

***Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de agent antibacterian din clasa beta-lactamelor (de exemplu, peniciline sau cefalosporine).***

#### **Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

CHMP a remarcat că profilul de siguranță al meropenemului este binecunoscut și că hipersensibilitatea, inclusiv reacțiile grave, este considerată tipică pentru clasa carbapenemelor. Având în vedere acest lucru, secțiunea 4.4 a fost revizuită cu modificări aduse paragrafelor privind hipersensibilitatea și sistemul gastrointestinal.

CHMP a propus menținerea informațiilor privind convulsiile și reacțiile hepatice, deoarece această afirmație atrage atenția medicilor care prescriu medicamentul asupra necesității de a utiliza cu grijă meropenemul, având în vedere ambele reacții adverse.

CHMP a considerat că informațiile prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață sunt insuficiente și neconvingătoare pentru a permite înlăturarea monitorizării tratamentului din motive de toxicitate hepatică.

#### **Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

CHMP a considerat că nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de probenecid și meropenem să prezinte urmări clinice, având în vedere creșterea limitată. CHMP a fost de acord că acidul valproic trebuie evitat în timpul tratamentului cu Meronem. În final, în ceea ce privește potențiala interacțiune cu substanțe anticoagulante, CHMP își menține poziția potrivit căreia efectele anticoagulantelor orale pot fi potențate când sunt utilizate concomitent cu antibioticele.

#### **Secțiunea 4.6 - Sarcina și alăptarea**

CHMP a fost de acord cu formularea armonizată actualizată propusă pentru punctele Sarcina și alăptarea de la secțiunea 4.6, care era conformă cu „Ghidul privind evaluarea riscurilor produselor medicamentoase asupra reproducerii și alăptării la om (EMA/CHMP/203927/2005, iulie 2008)”.

#### **Secțiunea 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu sunt disponibile date, dar nu este de așteptat ca Meronem să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CHMP a fost de acord cu afirmația propusă de titularul autorizației de introducere pe piață.

#### **Secțiunea 4.8 - Reacții adverse**

CHMP a remarcat că în datele din studiile sau analizele furnizate de titularul autorizației de introducere pe piață s-au raportat câteva cazuri de convulsii în cazul administrării de meropenem. Prin urmare, întrucât această reacție este considerată relevantă pentru clasa carbapenemelor și deoarece a fost menționată o formulare la secțiunea 4.4 din RCP pentru alte carbapeneme, CHMP a convenit asupra următoarei afirmații la secțiunea 4.4 din RCP pentru Meronem:

***Rar, au fost raportate convulsii în timpul tratamentului cu carbapeneme, inclusiv meropenem (vezi pct. 4.8).***

Prin urmare, CHMP a fost de acord ca cele două RA „valoare sanguină crescută a creatininei” și „valoare crescută a uremiei” să fie incluse în RCP armonizat pentru Meronem ca „reacții adverse mai puțin frecvente”.

#### **Secțiunea 4.9 - Supradozaj**

CHMP a fost de acord că supradozajul intenționat cu Meronem este puțin probabil, deși s-ar putea produce un supradozaj accidental, în special la pacienți cu insuficiență renală. La persoanele cu funcție renală normală, se va produce o eliminare rapidă prin rinichi. Hemodializa va elimina Meronem și metabolitul acestuia.

#### **Secțiunea 5.1 - Proprietăți farmacodinamice**

CHMP a remarcat că țările UE nu consideră că sunt necesare praguri de absorbție CLSI pe lângă pragurile de absorbție EUCAST. Prin urmare, CHMP a considerat în unanimitate că nu există necesitatea pragurilor CLSI de îndată ce devin disponibile pragurile de absorbție EUCAST. În consecință, paragraful CLSI a fost eliminat și doar informațiile EUCAST au fost menționate pentru acest RCP UE armonizat.

Au fost, de asemenea, efectuate revizuirii ale tabelului spectrului antibacterian.

În final, au fost revizuite „Speciile în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o

problemă” și „Organismele rezistente în mod inerent”.

### **Secțiunea 5.2 - Proprietăți farmacocinetice**

CHMP a luat notă de propunerea titularului autorizației de introducere pe piață pentru această secțiune și a considerat-o acceptabilă. În special, a fost apreciată sub-secțiunea specifică pentru nou-născuți. CHMP a adoptat un text armonizat pentru această secțiune.

### **Secțiunea 5.3 - Date preclinice de siguranță**

CHMP a considerat că meropenem prezintă o toxicitate acută relativ scăzută, chiar dacă au fost observate efecte asupra rinichilor la șoareci în doze de 2200 mg/kg, la câini în doze de 2000 mg/kg și la maimuțe în doze de 500 mg/kg. CHMP a fost de acord cu modificările suplimentare de la această secțiunea a RCP, menționând efectele asupra rinichilor la șoareci, câini și maimuțe.

De asemenea, la secțiunea 5.3 din RCP au fost adăugate modificări suplimentare menționând efectele asupra SNC la rozătoare.

### **Secțiunea 6.1 - Lista excipienților**

Pe baza datelor prezentate privind calitatea, CHMP a fost de acord că substanța carbonat de sodiu anhidru este singurul ingredient inactiv din produs. Acesta a fost adăugat pentru a ajuta la dizolvarea medicamentului brut prin creșterea pH-ului soluției peste valoarea pKa a grupului de carboxili din meropenem.

### **Secțiunea 6.2 - Incompatibilități**

Pe baza datelor prezentate privind calitatea, CHMP a fost de acord că acest produs medicamentos nu trebuie amestecat cu alte medicamente, exceptând cele menționate la secțiunea 6.6.

### **Secțiunea 6.3 - Perioada de valabilitate**

Datele prezentate în modulul „Calitate” cu privire la stabilitatea produselor sunt completate cu cele mai recente date comerciale care justifică perioada de valabilitate de 4 ani când produsele sunt păstrate la temperaturi de până la 30°C. CHMP a fost de acord că trebuie să existe o „utilizare imediată” a soluțiilor reconstituite, în special deoarece se produce o degradare foarte rapidă a glucozei 5%. Prin urmare, la secțiunea 6.3 din RCP se afirmă că soluțiile reconstituite se vor utiliza în decurs de 1 oră (acest interval acoperă prepararea soluției reconstituite și durata injecției sau perfuziei intravenoase cu soluția reconstituită).

### **Secțiunea 6.4 - Precauții speciale pentru păstrare**

Pe baza datelor prezentate privind calitatea, CHMP a concluzionat că produsul nu trebuie păstrat la temperaturi mai mari de 30°C și că soluția reconstituită nu trebuie congelată.

### **Secțiunea 6.5 - Natura și conținutul ambalajului**

Pe baza datelor prezentate privind calitatea, CHMP a revizuit textul din această secțiune și a afirmat că produsul medicamentos este furnizat în mărimi de ambalaj a câte 1 sau 10 flacoane și că este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Secțiunea 6.6 - Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pe baza datelor prezentate privind calitatea, CHMP a concluzionat că meropenem destinat utilizării prin injecție de bolus intravenos trebuie reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile și că,

pentru perfuzia intravenoasă, flacoanele meropenem pot fi constituite direct cu soluții perfuzabile de clorură de sodiu de 0,9% sau glucoză de 5%.

## **MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI**

Întrucât

- domeniul de aplicare al trimerii a constat în armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului.

- Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de titularii autorizațiilor de introducere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a discuției științifice desfășurate în cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizației(iilor) de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Meronem și denumirile asociate (a se vedea anexa I). Condițiile autorizației de introducere pe piață sunt menționate în anexa IV.

### **ANEXA III**

#### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, PROSPECT ȘI INFORMAȚII PENTRU PACIENT**

**Notă: Acest RCP, etichetarea și prospectul este versiunea valabilă la data Deciziei Comisiei**

**După Decizia Comisiei Autorităților Competente a Statelor Membre, în legătură cu Statul Membru de Referință, vor fi actualizate informațiile despre produs dacă este necesar. Prin urmare, acest RCP, etichetarea și prospectul nu poate reprezenta neapărat textul actual**



## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Meronem i.v. 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
Meronem iv. 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

[Vezi Anexa I A se completa la nivel national]

### 1. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Meronem i.v. 500 mg

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 500 mg.

Meronem i.v. 1 g

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 1 g.

Excipienți:

Fiecare flacon de 500 mg conține carbonat de sodiu 104 mg echivalent cu aproximativ 2,0 mEq de sodiu (aproximativ 45 mg).

Fiecare flacon de 1 g conține carbonat de sodiu 208 mg echivalent cu aproximativ 4,0 mEq de sodiu (aproximativ 90 mg).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

### 2. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la slab gălbuie.

### 3. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Meronem este indicat în tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii cu vârsta peste 3 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară dobândită și pneumonie nosocomială;
- infecții bronhopulmonare în fibroza chistică;
- infecții complicate ale tractului urinar;
- infecții complicate intraabdominale;
- infecții intra- și post-partum;
- infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi;
- meningită bacteriană acută.

Meronem poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie și cu febră care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a antibioticelor.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tabelele de mai jos prezintă recomandări generale privind dozajul.

Doza administrată de meropenem și durata tratamentului trebuie luate în considerare în funcție de tipul infecției ce trebuie tratată, inclusiv severitatea acesteia și răspunsul clinic.

În tratamentul anumitor tipuri de infecții, cum sunt cele nosocomiale determinate de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Acinetobacter* spp., o doză de până la 2 g de trei ori pe zi la adulți și adolescenți și de până la 40 mg/kg de trei ori pe zi la copii poate fi în mod particular adecvată.

Considerații suplimentare privind dozajul sunt necesare când se tratează pacienți cu insuficiență renală (vezi mai jos).

#### Adulți și adolescenți

Infecție	Doza de administrat la fiecare 8 ore
Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară dobândită și pneumonie nosocomială	500 mg sau 1 g
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	2 g
Infecții complicate ale tractului urinar	500 mg sau 1 g
Infecții complicate intraabdominale	500 mg sau 1 g
Infecții intra- sau post-partum	500 mg sau 1 g
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	500 mg sau 1 g
Meningită bacteriană acută	2 g
Tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă	1 g

Meropenemul este, de regulă, administrat prin perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Alternativ, doze de până la 1 g pot fi administrate prin injecție intravenoasă în bolus timp de aproximativ 5 minute. Există disponibile date limitate privind siguranța în ceea ce privește administrarea unei doze de 2 g la adulți ca injecție intravenoasă în bolus.

#### Insuficiență renală

Doza la adulți sau adolescenți trebuie ajustată când clearance-ul creatininei este mai mic de 51 ml/min, așa cum este prezentat mai jos. Există date limitate care să vină în sprijinul utilizării acestor doze ajustate pentru o unitate de doză de 2 g.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză (pe baza intervalului de „unitate” de doză de 500 mg, 1 g sau 2 g, vezi mai sus)	Frecvență
26-50	o unitate de doză	la fiecare 12 ore
10-25	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 12 ore
<10	jumătate dintr-o unitate de doză	la fiecare 24 ore

Meropenemul este eliminat prin hemodializă și hemofiltrare. Doza necesară trebuie administrată după terminarea ședinței de hemodializă.

Nu există recomandări privind dozajul în cazul administrării la pacienții supuși dializei peritoneale.

#### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. (vezi pct. 4.4).

#### Doza la pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici cu funcție renală normală sau la care valorile clearance-ului creatininei sunt mai mari de 50 ml/min.

#### Populația pediatrică

### *Copii cu vârsta sub 3 luni*

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța tratamentului cu meropenem la copiii cu vârsta sub 3 luni și schema de administrare optimă nu a fost stabilită. Cu toate acestea, date farmacocinetice limitate sugerează că o doză de 20 mg/kg la fiecare 8 ore poate fi o schemă de administrare adecvată (vezi pct. 5.2).

### *Copii cu vârsta între 3 luni și 11 ani și cu greutate corporală până la 50 kg*

Schemele de administrare recomandate sunt indicate în tabelul următor:

Infecție	Doza de administrat la fiecare 8 ore
Pneumonie, inclusiv pneumonie comunitară dobândită și pneumonie nosocomială	10 sau 20 mg/kg
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	40 mg/kg
Infecții complicate ale tractului urinar	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate intraabdominale	10 sau 20 mg/kg
Infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi	10 sau 20 mg/kg
Meningită bacteriană acută	40 mg/kg
Tratament pacienților cu neutropenie febrilă	20 mg/kg

### *Copii cu greutatea peste 50 kg*

Trebuie administrată doza de la adulți.

Nu există experiență la copiii cu insuficiență renală.

Meronem se administrează, de regulă, în perfuzie intravenoasă timp de aproximativ 15 până la 30 minute (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6). Alternativ, doze de meropenem de până la 20 mg/kg pot fi administrate în bolus intravenos timp de aproximativ 5 minute. Există date limitate privind siguranța care să vină în sprijinul administrării unei doze de 40 mg/kg la copii, ca injecție intravenoasă în bolus.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipersensibilitate la alte antibiotice din grupa carbapenemelor.

Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu, peniciline sau cefalosporine).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Alegerea meropenemului pentru tratamentul unui pacient ar trebui să ia în considerare utilizarea adecvată a unui antibiotic din grupa carbapenemelor în funcție de severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice corespunzătoare și riscul de selecție a bacteriilor rezistente la carbapeneme.

Similar tuturor antibioticelor beta-lactamice au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și, rar, letale (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice pot fi, de asemenea, hipersensibili la meropenem. Înainte de inițierea tratamentului cu meropenem, trebuie făcută o anamneză atentă privind reacțiile de hipersensibilitate anterioare la antibioticele beta-lactamice.

Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie întreruptă administrarea medicamentului și trebuie luate măsurile adecvate.

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul majorității antibioticelor, inclusiv meropenem și poate varia ca severitate de la o formă ușoară până la o formă care poate pune viața în pericol. Ca urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de meropenem (vezi pct. 4.8). Întreruperea tratamentului și administrarea terapiei specifice pentru *Clostridium difficile* trebuie luate în considerare. Medicamentele care inhibă peristaltismul nu trebuie administrate.

Convulsii au fost raportate rar în timpul tratamentului cu carbapeneme, inclusiv meropenem (vezi pct. 4.8).

Funcția hepatică trebuie monitorizată atent pe durata tratamentului cu meropenem datorită riscului de toxicitate hepatică (afectarea funcției hepatice cu citoliză și colestază) (vezi pct. 4.8).

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: pacienților cu tulburări hepatice preexistente li se va monitoriza funcția hepatică în timpul tratamentului cu meropenem. Nu este necesară nicio ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

În timpul tratamentului cu meropenem poate apărea un test Coombs pozitiv, direct sau indirect.

Tratamentul concomitent cu meropenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandat (vezi pct. 4.5).

Meronem conține sodiu.

Meronem 500 mg: acest medicament conține aproximativ 2,0 mgEq sodiu la o doză de 500 mg, lucru ce trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Meronem 1,0 g: acest medicament conține aproximativ 4,0 mEq sodiu la o doză de 1,0 g, lucru ce trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au realizat studii de interacțiune medicamentoase specifice cu alte medicamente în afară de probenecid.

Probenecid se află în competiție cu meropenem în procesul de secreție tubulară activă și inhibă astfel excreția renală a meropenemului, având ca efect creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și a concentrațiilor plasmatice ale meropenem. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de meropenem și probenecid.

Nu a fost studiat efectul potențial al meropenem privind legarea de proteinele plasmatice sau metabolizării altor medicamente. Cu toate acestea, proporția legării de proteinele plasmatice este atât de mică încât nu se așteaptă apariția unor interacțiuni cu alți compuși datorită acestui mecanism.

Au fost raportate scăderi ale valorilor sanguine ale acidului valproic în cazul administrării concomitente ale acestuia cu carbapeneme, având ca rezultat o scădere de 60-100% a valorilor acidului valproic în aproximativ două zile. Datorită debutului rapid și scăderii marcate, se consideră că administrarea concomitentă a acidului valproic cu carbapeneme nu poate fi controlată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

##### *Anticoagulante orale*

Administrarea concomitentă a antibioticelor cu warfarină poate crește efectele anticoagulante. Există multiple raportări privind creșterea efectului anticoagulant al medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarină, la pacienții aflați sub antibioticoterapie concomitentă. Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârstă și statusul general al pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (*International Normalised Ratio* – raportul internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR pe durata și imediat după administrarea concomitentă a antibioticelor cu un anticoagulant oral.

## 4.6 Sarcina și alăptarea

### Sarcină

Datele privind utilizare meropenemului la femeia gravidă sunt absente sau limitate.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării meropenemului în timpul sarcinii.

### Alăptare

Nu se știe dacă meropenemul este excretat în laptele uman. Meropenemul este detectabil în concentrații foarte mici în laptele animalelor. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe sau a nu se utiliza terapia cu meropenem în funcție de beneficiul tratamentului pentru mamă.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Într-o analiză a 4872 de pacienți cu 5026 expuneri terapeutice la meropenem, reacțiile adverse legate de meropenem cel mai frecvent raportate au fost diaree (2,3%), erupție cutanată tranzitorie (1,4%), greață/vărsături (1,4%) și inflamație la locul injecției (1,1%). Cele mai frecvente evenimente adverse privind testele de laborator legate de utilizarea meropenemului au fost trombocitoza (1,6%) și creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (1,5-4,3%).

Reacțiile adverse enumerate în tabel „cu frecvență necunoscută” nu au fost observate la cei 2367 de pacienți înrolați în studiile clinice dinaintea autorizării meropenemului administrat intravenos și intramuscular, dar au fost raportate în timpul perioadei după punerea pe piață.

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabel 1.**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție/eveniment advers(ă)</b>
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	candidoză orală și vaginală
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	trombocitemie
	Mai puțin frecvente	eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie
	Cu frecvență necunoscută	agranulocitoză, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	angioedem, anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Parestezie
	Rare	convulsii (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală
	Cu frecvență necunoscută	colită asociată cu antibioticele (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție/eveniment advers(ă)</b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente Frecvente	fosfatazei alcaline, creștere a concentrației plasmatice de lactat-dehidrogenază creștere a bilirubinemiei erupție cutanată tranzitorie, prurit urticarie
Afecțiuni renale și urinare	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente Frecvente	Creștere a creatininemiei și uremiei inflamație, durere
	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută	tromboflebită durere la locul injecției

#### **4.9 Supradozaj**

Supradozajul relativ poate fi posibil la pacienții cu insuficiență renală dacă doza nu este ajustată conform descrierii de la pct. 4.2. Experiența limitată după punerea pe piață a medicamentului indică faptul că, dacă reacțiile adverse apar după supradozaj, ele sunt în conformitate cu profilul reacțiilor adverse descrise la pct. 4.8 și sunt, în general, ușoare și se rezolvă prin întreruperea sau reducerea dozei. Trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic.

La pacienții cu funcție renală normală, se produce o eliminare renală rapidă.

Meropenem și metabolitul său sunt eliminați prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH02

#### Mecanism de acțiune

Meropenem exercită acțiunea sa bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitiv și Gram-negativ, legându-se de proteinele care leagă penicilinele (PBPs – penicillin-binding proteins).

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Similar altor antibiotice beta-lactamice, s-a demonstrat că timpul în care concentrațiile meropenemului depășesc concentrațiile minime inhibitorii ( $T > CMI$ ) se corelează cel mai bine cu eficacitatea. În modelele preclinice activitatea meropenemului a fost demonstrată când concentrațiile plasmatice au depășit CMI pentru organismul infectant pentru aproximativ 40% din intervalul de dozaj. Această țintă nu a fost stabilită clinic.

#### Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la meropenem poate rezulta din: (1) scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (datorată diminuării producției de porine) (2) reducerea afinității PBPs țintă (3) creșterea expresiei componentelor pompei de eflux și (4) producția de beta-lactamaze care pot hidroliza carbapenemele.

În Uniunea Europeană au fost raportate focare localizate de infecții determinate de bacterii rezistente la carbapeneme.

Nu există rezistență încrucișată între meropenem și alte medicamente, cum sunt chinolonele, aminoglicozidele, macrolidele sau tetraciclonele. Cu toate acestea, microorganismele pot manifesta rezistență la mai multe clase de medicamente antibacteriene când mecanismul implicat include impermeabilitate și/sau pompă (pompe) de eflux.

#### Valori critice

Valorile critice ale CMI clinice stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt prezentate mai jos.

Valori critice EUCAST ale CMI clinice pentru meropenem (2009-06-05, v 3.1)

Microorganism	Sensibil (S) (mg/l)	Rezistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Alți streptococi	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> și <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi Gram-pozitiv	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativ	≤ 2	> 8
Valori critice nelegate de specii <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Valorile critice ale meropenemului pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* în cazul pacienților cu meningită sunt 0,25/1 mg/l

<sup>2</sup> Tulpinile cu valori CMI peste valoarea critică S/I sunt rare sau încă neraportate. Testele pentru identificare și testarea sensibilității antimicrobiene efectuate asupra unor astfel de tulpini izolate trebuie repetate și, dacă rezultatul se confirmă, izolatul trebuie trimis la un laborator de referință. Până la apariția unor dovezi privind răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu valori CMI peste valoarea critică a rezistenței actuale, (caractere italice), ele vor trebui raportate ca rezistente.

<sup>3</sup> Sensibilitatea stafilococilor la meropenem se deduce din sensibilitatea la meticilină.

<sup>4</sup> Valorile critice ale meropenemului pentru *Neisseria meningitidis* se referă exclusiv la meningită.

<sup>5</sup> Valorile critice nelegate de specii au fost determinate, în principal, din datele de farmacocinetică/farmacodinamică și sunt independente de distribuțiile CMI valabile pentru specii specifice. Acestea trebuie utilizate pentru specii care nu sunt menționate în tabel sau în notele de subsol.

-- = Nu se recomandă testarea sensibilității la specia care este o țintă slabă pentru terapia medicamentoasă.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în timp pentru speciile selectate și sunt necesare informații locale despre rezistență, în special în tratamentul infecțiilor severe.

Dacă este necesar, se va apela la sfaturile experților când prevalența locală a rezistenței este de așa fel încât utilitatea medicamentului este incertă în tratamentul infecțiilor determinate de anumite tulpini.

Tabelul următor cu microorganismele enumerate este alcătuit pe baza experienței clinice și a recomandărilor terapeutice.

#### Specii frecvent sensibile

##### Aerobi Gram-pozitiv

*Enterococcus faecalis*<sup>8</sup>



*Staphylococcus aureus* (tulpinile sensibile la meticilină)<sup>£</sup>  
*Staphylococcus* spp. ( tulpinile sensibile la meticilină), inclusiv *Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus agalactiae* (grup B)  
Grupul *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* și *S. intermedius*)  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes* (grup A)

Aerobi Gram-negativ

*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*

Anaerobi Gram-pozitiv

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
*Peptostreptococcus* spp. (inclusiv *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativ

*Bacteroides caccae*  
Grupul *Bacteroides fragilis*  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

Specii în cazul cărora rezistența dobândită ar putea reprezenta o problemă

Aerobi Gram-pozitiv

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

Aerobi Gram-negativ

*Acinetobacter* spp.  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

Microorganisme natural rezistente

Aerobi Gram-negativ

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella* spp.

Alte microorganisme

*Chlamydomydia pneumoniae*  
*Chlamydomydia psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup>Specii care demonstrează sensibilitatea intermediară naturală

<sup>£</sup>Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți și la meropenem

<sup>†</sup>Rata rezistenței ≥ 50% într-una sau mai multe țări din UE.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră; valoarea medie a volumului de distribuție este de aproximativ 0,25 l/kg (11-27 l) și valoarea medie a clearance-ului este de 287 ml/min la doza de 250 mg scăzând până la 205 ml/min la doza de 2 g. Dozele de 500, 1000 și 2000 mg administrate într-o perfuzie cu durata de peste 30 minute determină valori medii ale  $C_{max}$  de aproximativ 23, 49, respectiv 115  $\mu\text{g/ml}$ , iar valorile ASC corespondente au fost de 39,3, 62,3 și 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . După o perfuzie cu durata de peste 5 minute valorile  $C_{max}$  sunt de 52 și 112  $\mu\text{g/ml}$  după doze de 500, respectiv 1000 mg. Administrarea de doze repetate la fiecare 8 ore subiecților cu funcție renală normală nu produce acumularea dozelor de meropenem.

Un studiu care a înrolat 12 pacienți cărora li s-a administrat 1000 mg meropenem pentru infecțiile intraabdominale la fiecare 8 ore după intervenția chirurgicală a demonstrat o  $C_{max}$  și un timp de înjumătățire plasmatică comparabile cu cele observate la subiecții normali, dar un volum de distribuție mai mare, cu o valoare de 27 l.

### Distribuție

Valoarea medie a proporției de legare de proteinele plasmaticice a meropenemului a fost de aproximativ 2% și a fost independentă de concentrație. După administrarea rapidă (5 minute sau mai puțin) farmacocinetica este biexponențială, aspect mult mai puțin evidențiat după o perfuzie cu durata de 30 de minute. S-a demonstrat că meropenemul pătrunde bine în mai multe lichide și țesuturi: inclusiv în plămâni, secreții bronșice, bilă, lichid cerebrospinal, țesuturi de la nivelul aparatului genital, la nivel cutanat, fascii, mușchi și exudate peritoneale.

### Metabolizare

Meropenemul este metabolizat prin hidroliza inelului beta-lactamic generând un metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. *In vitro*, meropenemul demonstrează sensibilitate redusă la hidrolizarea de către dehidropeptidaza-I (DHP-I) umană, comparativ cu imipenemul, nefiind necesară administrarea concomitentă a inhibitorului DHP-I.

### Eliminare

Meropenemul este, în principal, excretat sub formă nemodificată pe cale renală; aproximativ 70% (50-75%) din doză se excretă nemodificată în decurs de 12 ore. Un plus de 28% este recuperată ca metabolit inactiv din punct de vedere microbiologic. În materiile fecale s-a regăsit numai aproximativ 2% din doză. Clearance-ul renal măsurat și efectul probenecidului arată că meropenemul este supus atât filtrării, cât și secreției tubulare.

### Insuficiență renală

Insuficiența renală rezultă din valorile plasmaticice mai mari ale ASC și un timp de înjumătățire plasmatică mai lung demonstrate pentru meropenem. Au existat creșteri ale ASC de 2,4 ori la pacienții cu insuficiență moderată (ClCr 33-74 ml/min), de 5 ori în cazul insuficienței severe (ClCr 4-23 ml/min) și de 10 ori la pacienții hemodializați (ClCr <2 ml/min), comparativ cu subiecții sănătoși (ClCr >80 ml/min). ASC a metabolizilor inactivi din punct de vedere microbiologic cu inel deschis a fost, de asemenea, considerabil crescută la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Meropenemul este eliminat prin hemodializă, în timpul hemodializei clearance-ul fiind de aproximativ 4 ori mai mare decât la pacienții cu anurie.

### Insuficiență hepatică

Un studiu care a înrolat pacienți cu ciroză alcoolică nu a arătat niciun efect al afecțiunii hepatice asupra farmacocineticii meropenemului după doze repetate.

### Pacienți aduți

Studiile de farmacocinetică efectuate la pacienți nu au demonstrat diferențe semnificative de farmacocinetică față de subiecții sănătoși cu funcție renală echivalentă. Un model populațional

elaborat pe baza datelor provenite de la 79 de pacienți cu infecții intraabdominale sau pneumonie a arătat că volumul central este dependent de greutate și clearance-ul dependent de clearance-ul creatininei și de vârstă.

### Copii

Farmacocinetica la sugari și copii cu infecții tratați cu doze de 10, 20 și 40 mg/kg a evidențiat valori ale  $C_{max}$  aproximativ echivalente cu cele observate la adulți după administrarea unor doze de 500, 1000, respectiv 2000 mg. Compararea a demonstrat parametri farmacocinetici consecvenți între doze și timpii de înjumătățire plasmatică similari cu cei observați la adulți, cu excepția celor mai mici (<6 luni  $t_{1/2}$  1,6 ore). Valorile medii ale clearance-ului meropenemului au fost de 5,8 ml/min/kg (6-12 ani), 6,2 ml/min/kg (2-5 ani), 5,3 ml/min/kg (6-23 luni) și 4,3 ml/min/kg (2-5 luni). Aproximativ 60% din doză este excretată în urină după 12 ore, alte 12% fiind excretate sub forma metabolitului. Concentrațiile meropenemului în LCR la copiii cu meningită sunt de aproximativ 20% din valorile plasmatică concomitente, deși există variații semnificative inter-individuale.

Farmacocinetica meropenemului la nou-născuții care necesită tratament antiinfecțios a demonstrat valori mai mari ale clearance-ului la nou-născuții cu vârstă cronologică sau gestațională mai mare, cu o medie generală al timpului de înjumătățire plasmatică de 2,9 ore. Simularea Monte Carlo bazată pe un model populațional FC a demonstrat că o schemă de administrare de 20 mg/kg la 8 ore a dus la obținerea a  $T > CMI$  de 60% pentru *P. aeruginosa* pentru 95% dintre prematuri și 91% dintre copiii născuți la termen.

### Vârstnici

Studiile de farmacocinetică la subiecți vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65-80 ani) au demonstrat o reducere a clearance-ului plasmatic care s-a corelat cu o reducere legată de vârstă a clearance-ului creatininei și o reducere mai mică a clearance-ului non-renal. Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici, cu excepția celor cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile la animale indică faptul că meropenemul este bine tolerat la nivel renal. Dovezile histologice ale leziunilor tubulare renale au fost observate la șoareci și câini numai la doze de 2000 mg/kg și mai mari, după o singură administrare și la maimuțe la doze de 500 mg/kg într-un studiu cu durată de 7 zile.

Meropenemul este, în general, bine tolerat la nivelul sistemului nervos central. Efectele au fost observate în studiile privind toxicitatea după doză unică la rozătoare la doze mai mari de 1000 mg/kg.

$DL_{50}$  al meropenemului administrat intravenos la rozătoare este mai mare de 2000 mg/kg.

În studii cu doze repetate și cu durată de până la 6 luni, au fost observate numai efecte minore, inclusiv o scădere a parametrilor eritrocitari la câini.

Nu au existat dovezi de potențial mutagen într-o baterie de teste convenționale și nici dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere sau de potențial teratogen în studiile efectuate la șobolani cu doze de până la 750 mg/kg și la maimuțe cu doze de până la 360 mg/kg.

Într-un studiu preliminar efectuat la maimuțe s-a demonstrat o creștere a cazurilor de avort la doza de 500 mg/kg.

Nu au existat dovezi de creștere a sensibilității la meropenem la pui, comparativ cu animalele adulte. Formula pentru administrare intravenoasă a fost bine tolerată în studiile efectuate la animale.

Singurul metabolit al meropenemului a avut un profil de toxicitate similar, în studiile efectuate la animale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Meronem 500 mg: carbonat de sodiu anhidru

Meronem 1 g: carbonat de sodiu anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate în pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

După reconstituire: soluția reconstituită pentru injecție intravenoasă sau perfuzie trebuie utilizată imediat. Intervalul de timp dintre începutul reconstituirii și sfârșitul injecției intravenoase sau perfuziei nu trebuie să depășească o oră.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela soluția reconstituită.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Meronem 500 mg

674 mg pulbere într-un flacon din sticlă tip 1 cu capacitatea de 20 ml cu dop (cauciuc halobutlic, de culoare gri cu capsă din aluminiu)

Meronem 1g

1348 mg pulbere într-un flacon din sticlă tip 1 cu capacitatea de 30 ml cu dop (cauciuc halobutlic, de culoare gri cu capac din aluminiu)

Acest medicament este ambalat în cutii a câte 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Injecție

Meropenemul care urmează să fie utilizat ca bolus injectabil intravenos, trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile.

#### Perfuzie

Pentru perfuzia intravenoasă flacoanele de meropenem pot fi reconstituite direct cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5% pentru perfuzie.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie respectate tehnici aseptice standard.

Soluția trebuie agitată înainte de utilizare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi AnexaI A se completa la nivel national]

{Nume si Adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel national]

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel national]

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel national]

## **ETICHETARE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Meronem i.v. 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
Meronem i.v. 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

[Vezi Anexa I A se completa la nivel national]

meropenem

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 500 mg.  
Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 1 g.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Carbonat de sodiu anhidru. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.  
1 flacon  
10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare intravenoasă.  
Numai pentru o singură utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

După reconstituire: soluția reconstituită pentru injecție intravenoasă sau perfuzie trebuie utilizată imediat. Intervalul de timp dintre începutul reconstituirii și sfârșitul injecției intravenoase sau perfuziei nu trebuie să depășească o oră.

A nu se congela soluția reconstituită.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I A se completa la nivel national]

{Nume si Adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel national]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.]



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETĂ DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Meropenem i.v. 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
Meropenem i.v. 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

[Vezi Anexa I A se completa la nivel national]

meropenem

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 500 mg  
Meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 1 g

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Carbonat de sodiu anhidru. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

1 flacon

10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Utilizare intravenoasă.

Numai pentru o singură utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

După reconstituire: a se utiliza într-o oră. A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I A se completa la nivel national]

{Nume si Adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel national]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**PROSPECT**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Meronem i.v 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
Meronem i.v 1 g pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă  
meropenem

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect, înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale

**În acest prospect:**

1. Ce este Meronem și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Meronem
3. Cum să utilizați Meronem
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Meronem
6. Informații suplimentare

### 1. CE ESTE MERONEM ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Meronem aparține unui grup de antibiotice care se numesc carbapeneme. Medicamentul acționează prin distrugerea bacteriilor care pot determina infecții grave.

- infecție care afectează plămâni (pneumonie)
- infecții la nivelul plămânilor și bronhiilor la pacienții cu fibroză chistică
- infecții complicate ale tractului urinar
- infecții complicate la nivelul abdomenului
- infecții survenite în timpul sau după naștere
- infecții complicate la nivelul pielii și țesuturilor moi
- infecție bacteriană acută la nivelul creierului (meningită)

Meronemul poate fi utilizat pentru tratamentul pacienților neutropenici cu febră care se suspectează a fi determinată de o infecție bacteriană.

### 2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI MERONEM

**Nu utilizați Meronem**

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la meropenem sau la oricare dintre celelalte componente ale Meronem (enumerată la pct. 6 - Informații suplimentare).
- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la alte antibiotice, cum sunt penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemele, întrucât ați putea fi alergic și la meropenem.

**Aveți grijă deosebită când utilizați Meronem**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Meronem:

- Dacă aveți probleme de sănătate, cum sunt probleme la nivelul ficatului sau rinichilor
- Dacă ați avut diaree severă după administrarea altor antibiotice.

Ați putea avea un test pozitiv (test Coombs) care indică prezența anticorpilor care pot distruge celulele roșii din sânge. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră în acest caz.

Dacă nu sunteți sigur că cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a utiliza Meronem.

#### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau plante medicinale.

Meronem poate afecta modul în care acționează unele medicamente și alte medicamente pot avea un efect asupra Meronem.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați unul dintre următoarele medicamente:

- probenecid (utilizat pentru tratarea gutei).
- valproat de sodiu (utilizat pentru tratarea epilepsiei). Meronemul nu ar trebui utilizat, deoarece poate scădea efectul valproatului de sodiu.

#### **Sarcina și alăptarea**

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau intenționați să rămâneți gravidă înainte de a vi se administra meropenem. Este de preferat să evitați utilizarea meropenemului în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați meropenem.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați înainte de a vi se administra meropenem. Mici cantități din acest medicament poate trece în laptele uman și poate afecta sugarul. Prin urmare, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați meropenem în timpul alăptării.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-au efectuat studii privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **Informații importante privind unele componente ale Meronem**

Meronem conține sodiu.

Meronem 500 mg: acest medicament conține aproximativ 2,0 mgEq sodiu la o doză de 500 mg, lucru ce trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Meronem 1,0 g: acest medicament conține aproximativ 4,0 mEq sodiu la o doză de 1,0 g, lucru ce trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Dacă aveți o afecțiune care necesită supravegherea aportului de sodiu, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### **3. CUM SĂ UTILIZAȚI MERONEM**

#### **Adulți**

- Doza depinde de tipul de infecție pe care o aveți, de localizarea și de severitatea infecției. Medicul dumneavoastră va decide care este doza necesară.

- Doza pentru adulți este, de regulă, între 500 mg (miligrame) și 2 g (gram). Doza va fi administrată, de regulă, la fiecare 8 ore. Cu toate acestea, este posibil să vi se administreze o doză mai mică dacă aveți probleme cu rinichii.

### **Copii și adolescenți**

- Doza pentru copiii cu vârsta peste 3 luni și până la 12 ani se decide în funcție de vârsta și greutatea copilului. Doza uzuală este între 10 mg și 40 mg de Meronem pentru fiecare kilogram (kg) din greutatea copilului. Doza se administrează, de regulă, la fiecare 8 ore. Copiilor care cântăresc peste 50 de kg li se va administra o doză similară adulților.
- Meronem va fi administrat ca injecție sau perfuzie într-o venă mare.
- De regulă, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Meronem.
- Cu toate acestea, unii pacienți, părinți sau îngrijitori sunt instruiți pentru a administra Meronem la domiciliu. Instrucțiunile în acest sens sunt oferite în acest prospect (la pct. numit „Instrucțiuni pentru a administra Meronem propriei persoane sau altcuiva la domiciliu.”). Utilizați întotdeauna Meronem exact așa cum va spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- Injecția dumneavoastră nu trebuie amestecată sau adăugată la alte soluții care conțin alte medicamente.
- Injecția poate dura aproximativ 5 minute sau între 15 și 30 de minute. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să administrați Meronem.
- De regulă, injecțiile trebuie administrate la aceeași oră, în fiecare zi.

### **Dacă utilizați prea mult Meronem**

Dacă utilizați, în mod accidental, mai mult decât doza prescrisă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat spital.

### **Dacă uitați să utilizați Meronem**

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Cu toate acestea, dacă este aproape de momentul de administrare a următoarei injecții, se va omite doza uitată. Nu luați o doză dublă (două injecții în același timp) pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Meronem**

Nu întrerupeți tratamentul cu Meronem decât la indicația medicului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Meronem poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită utilizând convenția următoare:  
foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)  
frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)  
mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)  
rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)  
foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)  
cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile, dar aceasta este rară sau foarte rară).

### **Reacții alergice severe**

Dacă aveți o reacție alergică severă, **întrerupeți administrarea Meronem și adresați-vă unui medic imediat**. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență. Simptomele pot include apariția bruscă a uneia dintre următoarele:

- erupție trecătoare pe piele severă, mâncărime sau urticarie;
- umflare a feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului;
- scurtare a respirației, respirație șuierătoare sau dificultăți în respirație.

#### **Afectare a celulelor roșii (cu frecvență necunoscută)**

Semnele includ:

- dificultăți în respirație când nu vă așteptați;
- urină de culoare roșie sau brună.

Dacă observați oricare dintre cele de mai sus, **adresați-vă imediat un medic**.

#### **Alte reacții adverse posibile:**

##### **Frecvente**

- Durere abdominală (de stomac).
- Senzație de rău (greață).
- Stare de rău (vărsături).
- Diaree.
- Durere de cap.
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime.
- Durere și inflamație.
- Creștere a numărului de plachete în sânge (demonstrată la efectuarea testelor de sânge).
- Modificări ale rezultatelor testelor de sânge, inclusiv ale celor care arată cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră.

##### **Mai puțin frecvente**

- Modificări ale compoziției sângelui. Acestea includ reducerea numărului de plachete (ceea ce înseamnă că vă veți învineți mai ușor), creșterea numărului unor anumite celule albe, scăderea numărului altor celule albe și creșterea cantității unei substanțe care se numește ‘bilirubină’. Medicul dumneavoastră va dispune din când în când efectuarea unor teste de sânge.
- Modificări ale testelor de sânge, inclusiv ale testelor care arată cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră.
- Senzație de furnicături (înțepături și amorțeli).
- Infecții la nivelul gurii sau vaginale determinate de o ciupercă (candidoză).

##### **Rare**

- Crize convulsive (convulsii).

#### **Alte reacții adverse posibile cu frecvență necunoscută**

- Inflamație la nivelul intestinului însoțită de diaree.
- Durere la nivelul locului de administrare a injecției de Meronem.
- Alte modificări ale compoziției sângelui. Simptomele includ infecții frecvente, febră și durere la nivelul gâtului. Medicul dumneavoastră va dispune din când în când efectuarea unor teste de sânge.
- Apariția spontană a unei erupții trecătoare pe piele severă sau a unor vezicule sau a descuamării pielii. Acestea se pot asocia cu febră și dureri articulare.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ MERONEM**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Meronem după data de expirare menționată pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

După reconstituire: soluția reconstituită pentru injecție intravenoasă sau perfuzie trebuie utilizată imediat. Intervalul de timp dintre începutul reconstituirii și sfârșitul injecției intravenoase sau perfuziei nu trebuie să depășească o oră.

A nu se congela soluția reconstituită.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține Meronem**

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 500 mg.

Fiecare flacon conține meropenem trihidrat echivalent cu meropenem anhidru 1 g.

Celălalt component este carbonatul de sodiu anhidru.

### **Cum arată Meronem și conținutul ambalajului**

- Meronem este o pulbere de culoare albă până la slab gălbuie, pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă disponibilă într-un flacon. În fiecare cutie sunt 1 sau 10 flacoane.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

[Vezi Anexa I A se completa la nivel national]

### **Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

Austria: Optinem  
Belgia: Meronem IV  
Bulgaria: Meronem  
Cipru: MERONEM  
Republica Cehă: MERONEM  
Danemarca: MERONEM  
Estonia: Meronem  
Finlanda: Meronem  
Franța: MERONEM  
Germania: Meronem  
Grecia: Meronem  
Ungaria: Meronem  
Islanda: Meronem  
Irlanda: Meronem IV  
Italia: MERREM  
Letonia: Meronem  
Lituania: Meronem IV  
Luxemburg: Meronem IV  
Malta: Meronem IV  
Olanda: Meronem i.v.  
Norvegia: Meronem



Polonia: Meronem  
Portugalia: Meronem  
România: Meronem i.v.  
Republica Slovacia: Meronem 500mg i.v.  
Slovenia: Meronem  
Spania: Meronem I.V.  
Suedia: Meronem  
Marea Britanie: Meronem IV

**Acest prospect a fost aprobat în {MM/YYYY}**

[A se completa la nivel national]

Sfaturi/educație medicală

Antibioticele sunt utilizate la tratarea infecțiilor determinate de bacterii. Ele nu au efect în tratarea infecțiilor determinate de virusuri.

Uneori infecția este determinată de bacterii care nu răspund la tratamentul cu antibiotic. Unul din motivele cele mai obișnuite este acela că bacteriile care determină infecția sunt rezistente la antibioticul administrat. Aceasta înseamnă ca ele pot supraviețui și chiar se pot înmulți în ciuda administrării antibioticului.

Bacteria poate deveni rezistentă la antibiotice din mai multe motive. Utilizarea cu atenție a antibioticelor poate ajuta la reducerea posibilității ca bacteria să devină rezistentă la ele.

Când medicul dumneavoastră vă prescrie un tratament cu un antibiotic el este destinat să trateze numai boala dumneavoastră curentă. Următoarele sfaturi vă vor ajuta la prevenirea apariției bacteriilor rezistente care pot întrerupe acțiunea antibioticului.

1. Este foarte important să luați antibioticul în doza adecvată, la timpul potrivit și în numărul de zile recomandate. Citiți instrucțiunile din prospect și dacă nu înțelegeți ceva cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.
2. Nu trebuie să luați antibioticul decât în cazul în care el a fost special prescris pentru dumneavoastră și ar trebui să-l utilizați numai pentru tratarea infecției pentru care v-a fost prescris.
3. Nu trebuie să luați antibiotice prescrise altor persoane chiar dacă au avut o infecție similară cu a dumneavoastră.
4. Nu trebuie să dați antibioticul care v-a fost prescris altor persoane.
5. Dacă rămâne o cantitate de antibiotic când aceasta vi se administrează de către medicul dumneavoastră trebuie să duceți cantitatea rămasă la o farmacie pentru a fi eliminată adecvat.

**Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:**

**Instrucțiuni pentru a administra Meronem propriei persoane sau altcuiva la domiciliu**

Unii pacienți, părinți sau îngrijitori sunt instruiți a administra Meronem la domiciliu.

**Atenționare–Trebuie să administrați acest medicament propriei persoane sau altcuiva la domiciliu numai după ce ați fost instruit de către un medic sau o asistenta medicală.**

- Medicamentul trebuie amestecat cu un alt lichid (solvent). Medicul vă va spune ce cantitate de solvent să utilizați.
- Utilizați medicamentul imediat după preparare. Nu îl congelați.

**Prepararea medicamentului**

1. Spălați și uscați foarte bine mâinile. Pregătiți o zonă curată de pregătire.
2. Scoateți sticluta (flacon) de Meronem din ambalaj. Verificați flaconul și data de expirare. Verificați dacă flaconul este intact și nu prezintă deteriorări.
3. Îndepărtați capacul colorat și dezinfecțați dopul din cauciuc, de culoare gri, cu un tampon îmbibat în alcool etilic. Lăsați dopul să se usuce.
4. Introduceți un ac steril de unică folosință într-o seringă sterilă de unică folosință, fără a atinge extremitățile.
5. Extrageți cantitatea recomandată de „Apă pentru preparate injectabile” în seringă. Cantitatea de lichid necesară este evidențiată în tabelul de mai jos:

Doza de Meronem	Cantitatea de „Apă pentru preparate injectabile” pentru diluare
500 mg (milligrame)	10 ml (mililitri)
1 g (gram)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

**Notă:** Dacă doza prescrisă de Meronem depășește 1 g, trebuie să utilizați mai mult de 1 flacon de Meronem. Puteți apoi extrage lichidul din flacoane într-o seringă.

6. Introduceți acul seringii prin centrul dopului din cauciuc, de culoare gri, și injectați cantitatea recomandată de „Apă pentru preparate injectabile” în flacon sau flacoanele de Meronem.
7. Scoateți acul din flacon și agitați bine flaconul timp de aproximativ 5 secunde sau până la dizolvarea pulberii. Dezinfecțați din nou dopul din cauciuc, de culoare gri, cu un tampon îmbibat în alcool etilic și lăsați-l să se usuce.
8. Împingeți pistonul complet, reintroduceți acul prin dopul din cauciuc, de culoare gri. Trebuie apoi să țineți și seringă și flaconul și să răsturnați flaconul.
9. Tineți capătul acului în lichid, retrageți pistonul și extrageți tot lichidul din flacon în seringă.
10. Scoteți acul și seringă din flacon și aruncați flaconul goal într-un loc sigur.
11. Țineți seringă în sus cu acul înspre tavan. Bateți ușor cu degetul în seringă pentru ca bulele din lichid să se deplaseze spre extremitatea de sus a acesteia.
12. Îndepărtați aerul din seringă împingând ușor pistonul până la dispariția aerului.
13. Dacă utilizați Meronem la domiciliu, eliminați în mod adecvat orice ac sau set de perfuzie pe care le-ați utilizat. Dacă medicul decide întreruperea tratamentului dumneavoastră, eliminați orice cantitate de Meronem neutilizat în mod adecvat.

## **Administrarea injecției**

Puteți administra medicamentul printr-o canulă scurtă sau cateter sau printr-o linie intravenoasă centrală sau periferică.

### **Administrarea Meronem printr-o canulă scurtă sau cateter**

1. Scoateți acul din seringă și aruncați-l cu grijă în coșul pentru obiecte ascuțite.
2. Dezinfectați capătul canulei scurte sau cateterului cu alcool etilic, după care lăsați-l să se usuce. Desfaceți canula și conectați-o la seringă.
3. Împingeți ușor pistonul în seringă pentru a administra antibioticul constant timp de aproximativ 5 minute.
4. După finalizarea administrării antibioticului și golirea seringii, scoateți seringă și utilizați o soluție de spălare în conformitate cu instrucțiunile medicului sau asistentei medicale.
5. Închideți canula și aruncați seringă cu grijă în coșul pentru obiecte ascuțite.

### **Administrarea Meronem printr-o linie intravenoasă centrală sau periferică**

1. Îndepărtați capacul liniei intravenoase, dezinfectați capătul cu alcool etilic și lăsați-l să se usuce.
2. Conectați seringă și împingeți ușor pistonul în seringă pentru a administra antibioticul constant timp de aproximativ 5 minute.
3. După finalizarea administrării antibioticului, scoateți seringă și utilizați o soluție de spălare în conformitate cu instrucțiunile medicului sau asistentei medicale.
4. Puneți un capac nou peste linia centrală și aruncați seringă cu grijă în coșul pentru obiecte ascuțite.

**ANEXA IV**

**CONDIȚIILE AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ**

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, asigură îndeplinirea de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață a următoarelor condiții:

Titularul autorizației de introducere pe piață se angajează să urmeze o serie de etape legate de calitate care privesc substanța medicamentoasă și produsul medicamentos și să transmită datele menționate în scrisoarea de angajament în intervalul de timp specificat. În cazul în care datele sunt modificate, se va transmite statului membru de referință o cerere de modificare.