

**PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,  
ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH  
STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Rakousko	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Rakousko	Optinem i.v. 500 mg - Trodenstechampullen	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20ml
Rakousko	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Rakousko	Optinem i.v. 1 g - Trodenstechampullen	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g /30ml
Belgie	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgie	Meronem IV 500mg	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Belgie	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgie	Meronem IV 1g	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Bulharsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velká Británie	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Bulharsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velká Británie	Meronem	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Kypr	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	MERONEM	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Kypr	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	MERONEM	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Česká republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	MERONEM	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Česká republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	MERONEM	1 g	Prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Dánsko	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dánsko	MERONEM	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Dánsko	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dánsko	MERONEM	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml
Estonsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velká Británie	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/10 ml
Estonsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velká Británie	Meronem	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/20 ml
Finsko	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finsko	Meronem 500mg	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Finsko	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finsko	Meronem 1g	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml
Francie	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cédex Francie	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Francie	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cédex Francie	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Spolková republika Německo	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel SRN	Meronem 500 mg	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Spolková republika Německo	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel SRN	Meronem 1000 mg	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/20 ml 5 mg/ml
Řecko	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Řecko	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Řecko	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Řecko	Meronem	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Maďarsko	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Maďarsko	Meronem 500mg intravenas injekcio	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Maďarsko	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Maďarsko	Meronem 1g intravenas injekcio	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Velká Británie	Meronem 500 mg stungulyfs-/ innrennslisstofn, lausn.	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Velká Británie	Meronem 1 g stungulyfs- /innrennslisstofn, lausn.	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Irsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velká Británie	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0,5 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Irsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velká Británie	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1g/30 ml
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intramuskulární podání	500 mg/2 ml (není na trhu)
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	250 mg/5 ml (není na trhu)
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání	500 mg/10 ml (není na trhu)
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání	1 g/20 ml (není na trhu)
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	25 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání	250 mg/100 ml (není na trhu)
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání	500 mg/100ml (není na trhu)

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Itálie	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Prášek pro přípravu infuzního roztoku s rozpuštědlem	Intravenózní podání	1 g/100 ml (není na trhu)
Lotyšsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem 500mg	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Lotyšsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem 1g	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml
Litva	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem IV	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/10 ml
Litva	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem IV	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/20 ml
Lucembursko	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgie	Meronem IV 500mg	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Lucembursko	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgie	Meronem IV 1g	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0,5 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml
Holandsko	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holandsko	Meronem i.v.	250 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	V procesu zrušení.
Holandsko	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holandsko	Meronem i.v.	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Holandsko	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holandsko	Meronem i.v.	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 /30 ml
Norsko	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norsko	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Norsko	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norsko	Meronem	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 /3 ml



<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Polsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Polsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml
Portugalsko	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalsko	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání	500 mg/2 ml (není na trhu)
Portugalsko	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalsko	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Portugalsko	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalsko	Meronem	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml
Slovensko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Slovinsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velká Británie	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	50 mg/ml
Slovinsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velká Británie	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	50 mg/ml
Španělsko	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Španělsko	Meronem I.V., 500	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml
Španělsko	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Španělsko	Meronem I.V., 1000	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml
Švédsko	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Švédsko	Meronem	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/10 ml na injekci nebo proměnlivá koncentrace na infuzi
Švédsko	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Švédsko	Meronem	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/20 ml na injekci nebo proměnlivá koncentrace na infuzi
Velká Británie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velká Británie	Meronem IV 500mg	500 mg	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	500 mg/20 ml

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Velká Británie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velká Británie	Meronem IV 1g	1 g	Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku	Intravenózní podání	1 g/30 ml

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ  
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÉ INFORMACI  
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU MERONEM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY (VIZ PŘÍLOHA I)

Meropenem je součástí skupiny beta-laktamových antibiotik a patří do třídy karbapenemů s širokospektrou antibakteriální aktivitou proti Gram-pozitivním a Gram-negativním bakteriím *in vitro*, aerobním a anaerobním patogenům včetně *Enterobakterií* produkujících beta-laktamázy rozšířeného spektra (ESLB) a chromozomální beta-laktamázy (AmpC). Inhibuje syntézu bakteriální stěny jako ostatní beta-laktamová antibiotika, navíc je odolný vůči degradaci beta-laktamázy nebo cefalosporinázy.

Výbor CHMP konstatoval, že předmětem tohoto procesu sjednocení souhrnu údajů o přípravku jsou dvě síly (500 mg a 1 g) jedinečné i.v. lékové formy.

Výbor CHMP vyhodnotil řadu oblastí nesouladu v informacích o přípravku s látkou meropenem a přijal upravené znění informací o přípravku. Hlavní oblasti sjednocení jsou uvedeny níže.

#### - Otázky kvality

Držitel rozhodnutí o registraci předložil sjednocení Modulu 3. Léčivá látka meropenem trihydrát je vyráběna dvěma výrobci. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japonsko) byl původní výrobce a ACS Dobfar SpA (Miláno, Itálie) je druhý výrobce jak polotovaru HECA, tak čistého sterilního meropenem trihydrátu. Druhý jmenovaný výrobce je rovněž schválen ve většině členských států, a je tudíž rovněž uveden ve sjednocené dokumentaci.

Předložené informace vycházejí z právě schválených informací pro Dianippon Sumitomo Pharma a pro ACS Dobfar SpA a zahrnují dodatečné informace a změny, které dosud proběhly.

Informace předložené v Modulu kvality týkající se stability přípravků jsou doplněny nejnovějšími obchodními údaji, které podporují dobu použitelnosti 4 roky, pokud jsou přípravky skladovány při teplotě do 30°C.

Body souhrnu údajů o přípravku týkající se hledisek kvality této dokumentace, obzvláště body 6.3 a 6.4, byly rovněž sjednoceny. Držitel rozhodnutí o registraci se zavázal, že předloží další údaje v časovém období, které stanovil ve svém dopise ze dne 23. července 2009.

#### - Otázky bezpečnosti a účinnosti

### ***Bod 4.1 – Terapeutické indikace***

#### **Pneumonie, včetně komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie**

Klinický program předložený v době podání původní žádosti o registraci popisoval 6 klinických studií s přibližně 1200 pacienty, z nichž asi 650 bylo léčeno meropenemem. Těchto studií se účastnili pacienti s infekcí dolních dýchacích cest, což bylo v té době vhodné. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl přehled patogenů majících vztah k infekci dolních cest dýchacích, včetně souhrnných údajů o minimální inhibiční koncentraci (MIC) pro běžné patogeny izolované u infekcí dolních cest dýchacích.

Přestože je potvrzeno, že ne všichni pacienti s komunitní pneumonií (CAP) vyžadují léčbu karbapenemem, držitel rozhodnutí o registraci argumentoval, že omezení indikace na těžké stavy není vyžadováno, neboť závažnost je již implikována způsobem podání přípravku a dalšími aspekty označení. Výbor CHMP zvážil všechny tyto informace a usoudil, že komunitní pneumonii není třeba nutně kvalifikovat, jelikož nelze očekávat, že by lékař k léčbě mírné komunitní pneumonie použil intravenózního přípravku.

Naopak, vezmeme-li v úvahu určené patogeny a potenciální závažnost těchto infekcí, poslední klinické studie, klinickou praxi, současný mikrobiologický kontext, mezinárodní a národní pokyny a uvážíme-li správné používání antibiotik, meropenem může být považován za vhodnou antibakteriální léčbu pneumonií získaných při hospitalizaci (HAP). Přestože bakteriologie nozokomiální pneumonie a pneumonie získané v souvislosti s plicní ventilací (VAP) jsou téměř shodné, závažnost celkového stavu pacientů a léčebné výsledky jsou významně rozdílné, takže účinnost u VAP nelze odvozovat z účinnosti u nozokomiální pneumonie. Meropenem navíc dosud nebyl oficiálně vyhodnocen v klinické studii pro VAP. Výbor CHMP tedy připustil, že závažnost celkového stavu pacientů a léčebné výsledky jsou dostatečně rozdílné k tomu, aby zabránil odvozování účinnosti u VAP z účinnosti u HAP.

Výbor CHMP se nakonec shodl na následující indikaci:

### ***Pneumonie, včetně komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie***

Je třeba poznamenat, že podmínky léčby pneumonie jsou pro dospělé i pro děti shodné. Pokud jde o dětskou populaci, výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, aby byly zmíněny „3 měsíce“ jako nejnižší věková hranice, ale domnívá se, že možnost léčby dětí mladších 3 měsíců včetně novorozenců by měla být ponechána.

### **Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy (CF)**

Klinický program předložený v době podání původní žádosti o registraci popisoval 1 klinickou studii se 40 pacienty, z nichž 27 bylo léčeno meropenemem. Údaje z této a další studie se 122 pacienty (z nichž 70 dostávalo meropenem v kombinaci s tobramycinem) provedených od první registrace ukazují, že meropenem je účinný v léčbě infekcí dolních cest dýchacích u pacientů s cystickou fibrózou a téměř shodný v účinnosti s ceftazidimem podávaným samostatně nebo v kombinaci s tobramycinem. Předloženy byly rovněž souhrnné údaje o minimální inhibiční koncentraci (MIC) izolovaných běžných plicních patogenů u pacientů s cystickou fibrózou ze dvou studií.

Vzhledem k posledním údajům o citlivosti evropských izolátů z různých programů sledování a ve světle klinických údajů navrhla společnost AstraZeneca zařazení *P. aeruginosa* a *Burkholderia cepacia* mezi druhy, které mohou být rezistentní na meropenem. Přestože proti *P. aeruginosa* působí i jiné léky, odborníci upřednostňují výběr z přípravků, aby mohli překonat problémy dočasného snížení citlivosti (tj. antibiotický cyklus), alergie nebo další nesnášenlivosti. Většina odborníků by k léčbě pacientů s cystickou fibrózou doporučila používání kombinací antibiotik, včetně kombinací podávaných intravenózně, perorálně nebo inhalačně. Držitel rozhodnutí o registraci přednesl důkazy přínosů přípravku Meronem odvozené ze studií, z údajů o národním a mezinárodním patient/compassionate použití a srovnávacích studií. Diskutována byla rovněž alternativní léčba. Zlepšení plicních funkcí po akutní plicní exacerbaci u cystické fibrózy je důležité pro kvalitu života a přežití pacienta, jelikož plicní funkce nejlépe předpovídá mortalitu. Zlepšení plicních funkcí je tudíž klíčovým přínosem odvozeným z léčby meropenemem. Adekvátní údaje z klinických studií k provedení významného hodnocení přínosů jsou u cystické fibrózy vzácné, avšak držitelem rozhodnutí o registraci byly diskutovány dvě nejnovější studie hodnotící meropenem v kombinaci s tobramycinem, z nichž jedna patří k největším studiím provedeným u pacientů s cystickou fibrózou. Zlepšení plicní funkce je rovněž zřejmé ze dvou compassionate use programů s pacienty léčenými meropenemem diskutovaných držitelem rozhodnutí o registraci.

Diskutována byla rovněž bezpečnost přípravku Meronem u cystické fibrózy odvozená ze studií, údajů o národním a mezinárodním patient/compassionate použití a srovnávacích studií mezi meropenemem a tobramycinem nebo ceftazidimem. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž hledal v databázi bezpečnosti pacientů případy s anamnézou cystické fibrózy. Celkový počet 484 příhod byl identifikován ve 273 případech, které byly shrnuty a diskutovány držitelem rozhodnutí o registraci. Držitel rozhodnutí o registraci neobdržel žádná hlášení o nežádoucích účincích spojených s inhalovaným či nebulizovaným meropenemem. Na základě předložených údajů držitel rozhodnutí o registraci dospěl k závěru, že bezpečnostní profil pozorovaný v populaci pacientů s cystickou fibrózou

je shodný s celkovým bezpečnostním profilem a že meropenem je dobře snášen. Mezi nejčastější rizika patří nevolnost a změny v jaterních testech a tyto nálezy jsou po vysazení reverzibilní.

Výbor CHMP posoudil argumenty držitele rozhodnutí o registraci jako uspokojivé a shodl se na tom, že v bodě indikace bude umístěna zvláštní zmínka o cystické fibróze hned pod infekcemi dolních cest dýchacích:

### ***Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy***

Pokud jde o dětskou populaci, výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, aby byly zmíněny „3 měsíce“ jako nejnižší věková hranice, nicméně se domnívá, že možnost léčby dětí mladších 3 měsíců včetně novorozenců by měla být ponechána.

### **Komplikované infekce močových cest (cUTI)**

Do dnešního dne bylo provedeno 7 studií komplikovaných infekcí močových cest, jejichž zadavatelem byla společnost AstraZeneca. Všechny tyto studie (1 pivotní a 6 podpůrných) byly již předloženy v původní žádosti o registraci. Pro tyto studie společnosti AstraZeneca byly komplikované infekce močových cest spojeny se strukturálními a/nebo funkčními abnormalitami jako hypertrofie prostaty, hydronefróza, dráždivý močový měchýř, vesikouretrální reflux, striktura, močové kameny, nádor, infekce horní části močového traktu nebo prolaps, zavedená močová cévka či souběžný urologický diagnostický nebo chirurgický zákrok. Zahrnuty byly rovněž souhrnné údaje o minimální inhibiční koncentraci (MIC).

Vhodnost karbapenemů včetně meropenemu u infekcí močových cest je podpořena klinickými studiemi a klinickou praxí. Pokud jde o účinnost a bezpečnost, klinické pokyny doporučují penemy u infekcí močových cest bez rozlišení jednotlivých léků. Výbor CHMP vzal tedy v úvahu znalost farmakologické třídy penemů, současný mikrobiologický kontext, klinickou praxi a klinická doporučení, potřebu penemů v určitých situacích a vzhledem k tomu, že meropenem může být použit pouze u těžkých bakteriálních infekcí způsobených patogeny rezistentními na beta-laktámy nebo při podezření na ně a citlivými na meropenem, má výbor CHMP za to, že je přijatelné následující znění terapeutické indikace souhrnu údajů o přípravku:

### ***Komplikované infekce močových cest***

Je třeba poznamenat, že podmínky léčby komplikované infekce močových cest jsou pro dospělé i pro děti shodné. Pokud jde o dětskou populaci, výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, aby byly zmíněny „3 měsíce“ jako nejnižší věková hranice, nicméně se domnívá, že možnost léčby dětí mladších 3 měsíců včetně novorozenců by měla být ponechána.

### **Komplikované nitrobřišní infekce**

Klinický program předložený v době podání původní žádosti o registraci popisoval 5 klinických studií s přibližně 1150 pacienty s nitrobřišní infekcí, z nichž přibližně 580 bylo léčeno meropenemem. Od doby podání původní žádosti o registraci bylo provedeno dalších 5 klinických studií s přibližně 650 pacienty (údaje týkající se počtu pacientů léčených meropenemem nejsou k dispozici). Držitel rozhodnutí o registraci rovněž uvedl patogeny relevantní pro nitrobřišní infekci, včetně souhrnných údajů o minimální inhibiční koncentraci (MIC) patogenů běžných pro nitrobřišní infekce izolovaných v klinických studiích.

Výbor CHMP poznamenal, že navrhovaná indikace komplikovaných nitrobřišních infekcí je v souladu s klinickou dokumentací a klinickými zkušenostmi získanými v této oblasti. Meropenem je zmiňován jako doporučený lék v terapeutických pokynech a indikace „nitrobřišní infekce“ je schválena ve všech 29 státech Evropské unie. Výbor CHMP se následně shodl na tom, že znění terapeutické indikace je přiměřené takto:

### ***Komplikované nitrobršišní infekce***

Podmínky léčby jsou u nitrobršišní infekce pro dospělé i pro děti shodné. Pokud jde o dětskou populaci, výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, aby byly zmíněny „3 měsíce“ jako nejnižší věková hranice, nicméně se domnívá, že možnost léčby dětí mladších 3 měsíců včetně novorozenců by měla být ponechána.

### **Infekce během porodu a po porodu**

Klinický program předložený v době podání původní žádosti o registraci popisoval 1 klinickou studii s přibližně 500 pacientkami s porodními a gynekologickými infekcemi, z nichž přibližně 250 bylo léčeno meropenemem. Údaje z této studie prokázaly, že meropenem je vysoce účinný v léčbě bakteriálních gynekologických infekcí. Klinická a bakteriologická účinnosti meropenemu jako monoterapie byla téměř shodná s kombinovanou léčbou klindamycinem a gentamicinem. Jsou uvedeny souhrnné údaje o minimální inhibiční koncentraci (MIC) běžných gynekologických patogenů izolovaných v klinické studii předložené v původní žádosti o registraci.

Výbor CHMP usoudil, že zdůrazňovat určité subgynekologické infekce by bylo příliš vykonstruované, jelikož úroveň důkazů byla omezená na gynekologické infekce a obzvláště byly podrobně zkoumány specifické subindikace jako epiziotomie, endometritida. Výbor CHMP tudíž usoudil, že je vhodnější seskupit tyto subindikace pod obecné termíny, a shodl se na následující indikaci:

### ***Infekce během porodu a po porodu***

Bylo poznamenáno, že tato indikace byla uvedena pro dospělé i děti, avšak držitel rozhodnutí o registraci nepředložil žádná doporučená dávkování u dětí. Toto je nicméně přijímáno vzhledem k uváděným gynekologickým infekcím.

### **Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSSI)**

Klinický program předložený v době podání původní žádosti o registraci popisoval 6 klinických studií s přibližně 950 pacienty s komplikovanou infekcí kůže a měkkých tkání, z nichž přibližně 470 bylo léčeno meropenemem. Od doby podání původní žádosti o registraci byly provedeny další 2 klinické studie s přibližně 1050 pacienty, z nichž přibližně 520 dostávalo meropenem.

Výbor CHMP usoudil, že klinická dokumentace předložená držitelem rozhodnutí o registraci k hodnocení významně nepřispěla, jelikož studie zahrnují různé rozsáhlé kožní infekce bez důkladné dokumentace závažné celulitidy, ne zcela ve vztahu k posuzovaným penemům. Nicméně zájem o používání karbapenemů včetně meropenemu u komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání je nyní podpořen klinickými zkušenostmi. Výbor CHMP tedy posoudil mikrobiologickou aktivitu penemů, současný mikrobiologický kontext, klinickou praxi, lékařskou potřebu penemů v určitých situacích a skutečnost, že meropenem může být použit pouze u těžkých bakteriálních infekcí způsobených patogeny rezistentními na beta-laktámy nebo při podezření na ně a citlivými na meropenem a má za to, že je přijatelná následující indikace:

### **Komplikované infekce kůže a měkkých tkání**

Bylo poznamenáno, že podmínky léčby komplikované infekce kůže a měkkých tkání jsou pro dospělé i pro děti shodné. Pokud jde o dětskou populaci, výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, aby byly zmíněny „3 měsíce“ jako nejnižší věková hranice, nicméně se domnívá, že možnost léčby dětí mladších 3 měsíců včetně novorozenců by měla být ponechána.

### **Akutní bakteriální meningitida**

Klinický program předložený v době podání původní žádosti o registraci popisuje 4 klinické studie s přibližně 220 pacienty s meningitidou, z nichž přibližně 120 bylo léčeno meropenemem. Údaje



z těchto studií dokazují, že meropenem je účinný v léčbě bakteriální meningitidy s podobnou účinností jako cefotaxim/ceftriaxon. Souhrnné údaje o minimální inhibiční koncentraci (MIC) běžných patogenů meningitidy izolovaných v klinických studiích byly předloženy v původní žádosti o registraci.

Studie 3591IL/0065 a 3591IL/0022 zahrnovaly pouze dětské pacienty, ale studie 3591IL/0020 a 3591IL/0021 zahrnovaly pacienty jak dětské, tak dospělé. Přiměřenost léčby akutní bakteriální meningitidy meropenemem u dospělých je založena na vyhodnocení u dospělých zmíněném výše, dále pak bylo vyhodnoceno vyvození účinnosti z mnohem větší skupiny dětí s meningitidou. Toto vyvození je považováno za platné, protože patofyziologie meningitidy a její bakteriální etiologie jsou u dospělých a dětí v zásadě shodné, se znalostí poměru dávkování mezi dospělými a dětmi (40 mg/kg u dětí odpovídá 2 g jednotkové dávky u dospělých).

I přes nedostatečné poskytnuté klinické údaje by však rozhodující význam tohoto přípravku neměl být přehlížen, obzvláště u rezistentních Gram-negativních kmenů produkujících beta-laktamázy rozšířeného spektra. Použití meropenemu u meningitid je nyní považováno za doložené klinickými zkušenostmi a uznáno v terapeutických postupech. Výbor CHMP tedy posoudil mikrobiologickou aktivitu meropenemu, současný mikrobiologický kontext, klinickou praxi, lékařskou potřebu penemů v určitých situacích a skutečnost, že meropenem může být použit pouze u těžkých bakteriálních infekcí způsobených patogeny rezistentními na beta-laktámy nebo při podezření na ně a citlivými na meropenem a má za to, že indikace „akutní bakteriální meningitida“ může být přijata.

Pokud jde o dětskou populaci, výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, aby byly zmíněny „3 měsíce“ jako nejnižší věková hranice, nicméně se domnívá, že možnost léčby dětí mladších 3 měsíců včetně novorozenců by měla být ponechána. Výbor CHMP soudí, že přestože úroveň důkazů je u dospělých omezenější než u dětí, meropenem je vhodnou volbou rovněž pro léčbu případů akutní meningitidy u dospělých.

Výbor CHMP se proto shodl na následujícím znění:

### ***Akutní bakteriální meningitida***

#### **Léčba febrilních neutropenických pacientů**

Klinický program předložený v době podání původní žádosti o registraci popisoval 2 klinické studie s přibližně 470 pacienty, z nichž přibližně 230 bylo léčeno meropenemem.

Výbor CHMP poznamenal, že indikace neutropenie je v současné době schválena ve většině členských států. Zájem na použití meropenemu jako empirické léčby febrilní neutropenie je podpořen klinickými zkušenostmi a je uznán v terapeutických postupech. Výbor CHMP tedy posoudil bakterie spojené s touto situací, současný mikrobiologický kontext, klinickou praxi, lékařskou potřebu penemů v určitých situacích a skutečnost, že meropenem může být použit pouze u těžkých bakteriálních infekcí způsobených patogeny rezistentními na beta-laktámy nebo při podezření na ně a citlivými na meropenem a má za to, že indikace pro *léčbu febrilní neutropenie* může být přijata.

Bylo poznamenáno, že podmínky léčby jsou pro dospělé i pro děti shodné. Pokud jde o dětskou populaci, výbor CHMP souhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, aby byly zmíněny „3 měsíce“ jako nejnižší věková hranice, nicméně se domnívá, že možnost léčby dětí mladších 3 měsíců včetně novorozenců by měla být ponechána.

Výbor CHMP se shodl na následující sjednocené indikaci:

### ***Přípravek Meronem může být použit k léčbě neutropenických pacientů s horečkou, u níž existuje podezření na bakteriální původ***

Z koncepčního hlediska mohou kombinace antibiotik z různých tříd pokrývat nezjištěné patogeny, zlepšit pokrytí patogenů rezistentních na antibiotika, jako je *P. aeruginosa*, zamezit nebo snížit antibiotickou rezistenci a dosáhnout lepších klinických a bakteriologických výsledků. Toto může

rovněž pomoci snížit rezistenci cestou omezení horizontálního přenosu nedostatečně léčených infekcí způsobených patogeny rezistentními na antibiotika. Rozhodnutí použít meropenem jako součást kombinované léčby bude učiněno zdravotnickými odborníky zvažujícími všechny individuální charakteristiky pacienta, léčenou infekci, převažující místní bakteriální flóru a její profily citlivosti na antibiotika.

Bezpečnostní profil je založen primárně na monoterapeutických klinických studiích a počty postmarketingových hlášení nežádoucích účinků u pacientů léčených bi-terapií jsou nízké, tudíž není možné z nich vyvozovat závěry.

Výbor CHMP usoudil, že neexistuje nezbytná potřeba pro zvláštní vyjádření v souhrnu údajů o přípravku týkající se kombinovaných terapií, jelikož klinická praxe se řídí oficiálními pokyny, jak je uvedeno v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku:

***Je třeba přihlídnout k oficiálním pokynům pro vhodné používání antibakteriálních přípravků.***

#### **Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání**

Výbor CHMP sjednotil dávkování pro dospělé, dospívající a děti nad 50 kg tělesné hmotnosti na 500 mg nebo 1 g (podáváno každých 8 hodin) a pro děti od 3 měsíců (a méně) do 11 let věku a do 50 kg tělesné hmotnosti na dávku 10 nebo 20 mg/kg (podáváno každých 8 hodin) pro následující indikace:

- Pneumonie, včetně komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie
- Komplikované infekce močových cest
- Komplikované nitrobřišní infekce
- Infekce během porodu a po porodu (pouze u dospělých)
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání

Výbor CHMP zvážil bezpečnostní profil léku a pro výše uvedené indikace došel k závěru, že dávka nad 1 g formou i.v. bolusu u dospělých a 20 mg/kg formou i.v. bolusu u dětí by neměla být překročena. Výbor CHMP se shodl na přiřazení následujícího prohlášení do bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku:

***Pro dávku 2 g intravenózním bolusem nebo odpovídající dávku pro děti 40 mg/kg bolusem jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti***

Pro dávkování u bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy se výbor CHMP shodl na dávkování navrženém držitelem rozhodnutí o registraci zahrnujícím dávkování 2g/8hod u dospělých, dospívajících a dětí nad 50 kg tělesné hmotnosti a 40 mg/kg každých 8 hodin u dětí od 3 měsíců (a méně) do 11 let věku a do 50 kg tělesné hmotnosti, jelikož v léčbě infekcí vyvolaných bakteriemi *Acinetobacter* nebo *P. aeruginosa* jsou výslovně vyžadovány vyšší dávky. Nižší dávky nelze k léčbě těchto infekcí použít kvůli riziku nedostatečných koncentrací.

Pro indikaci akutní bakteriální meningitida se výbor CHMP shodl na dávkování navrženém držitelem rozhodnutí o registraci zahrnujícím mnohem vyšší dávky 2 g podávané každých 8 hodin, jak pro dospělé a dospívající, tak pro děti nad 50 kg tělesné hmotnosti. Pro děti od 3 měsíců (a méně) do 11 let věku a do 50 kg tělesné hmotnosti byla schválena dávka 40 mg/kg podávaná každých 8 hodin.

U žádné z indikací nebyla shledána nutnost úpravy dávkování u pacientů s jaterním poškozením, u starších pacientů s normální renální funkcí nebo hodnotami clearance kreatininu nad 50 ml/min. S ohledem na dávkování u starších pacientů výbor CHMP usoudil, že věk nad 65 let neznamená sám o sobě problém pro podávání léčiva, pokud klinický stav a renální funkce pacienta nejsou významně poškozeny.

Držitel rozhodnutí o registraci s ohledem na dávkovací schéma pro dospělé s nedostatečnou funkcí ledvin uvedl, že úpravy horní hranice dávky z 1 g na 2 g nebyly zkoumány, avšak v klinické praxi jsou široce využívány.

Doporučení držitele rozhodnutí o registraci pro podávání po dobu 15 až 30 minut je založeno na doporučeních použitých ve studiích účinnosti prováděných na podporu registrace meropenemu.

#### **Bod 4.3 - Kontraindikace**

Výbor CHMP souhlasil s následujícími informacemi přiřazenými držitelem rozhodnutí o registraci do bodu 4.3 souhrnu údajů o přípravku a týkajícími se přecitlivělosti na jakýkoli jiný karbapenemový antibakteriální přípravek a těžké přecitlivělosti (např. anafylaktické reakce, závažné kožní reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamového antibakteriálního přípravku (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

***Přecitlivělost na jakýkoli jiný karbapenemový antibakteriální přípravek.  
Těžká přecitlivělost (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamového antibakteriálního přípravku (např. peniciliny nebo cefalosporiny).***

#### **Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Výbor CHMP poznamenal, že bezpečnostní profil meropenemu je dobře znám a přecitlivělost včetně závažných reakcí je pro skupinu karbapenemů považována za typickou. Vzhledem k tomu byl bod 4.4 upraven změnami v odstavcích o přecitlivělosti a gastrointestinálním systému.

Výbor CHMP navrhl ponechat informaci o možnosti křečí a jaterních reakcí, jelikož takovéto ustanovení zaručí zvýšenou pozornost osob, které přípravek předepisují, k nutnosti opatrného používání meropenemu vzhledem k oběma těmto nežádoucím účinkům.

Výbor CHMP usoudil, že informace poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci nebyly dostatečné a dostatečně přesvědčivé, aby mohlo být upuštěno od sledování léčby z důvodu jaterní toxicity.

#### **Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Výbor CHMP usoudil, že souběžné podávání probenecidu a meropenemu nemá klinické následky z pohledu omezeného zvýšení. Výbor CHMP se shodl na tom, že během léčby přípravkem Meronem by neměla být podávána kyselina valproová. Konečně s ohledem na možné interakce s antikoagulancii zastává výbor CHMP názor, že účinky perorálních antikoagulancií mohou být při souběžném podávání s antibiotiky zesíleny.

#### **Bod 4.6 – Těhotenství a kojení**

Výbor CHMP se shodl na aktualizovaném sjednoceném znění navrženém pro body Těhotenství a kojení v bodě 4.6, které bylo v souladu s „pokyny k hodnocení rizika léčivých přípravků pro lidskou reprodukci a kojení (EMA/CHMP/203927/2005, červenec 2008)“.

#### **Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nejsou k dispozici žádné údaje, ale neočekává se, že by přípravek Meronem ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Výbor CHMP se shodl na prohlášení předloženém držitelem rozhodnutí o registraci.

#### **Bod 4.8 – Nežádoucí účinky**

Výbor CHMP poznamenal, že údaje ze studií nebo přehledů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci referují o několika případech výskytu křečí v souvislosti s meropenemem. Protože se má za to, že tato reakce souvisí s třídou karbapenemů, a jelikož bylo zmíněno znění v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku jiných karbapenemů, výbor CHMP se shodl na následujícím prohlášení v bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku Meronem:

***V průběhu léčby karbapenemy, včetně meropenemu (viz bod 4.8), byly výjimečně pozorovány křeče.***

Výbor CHMP se dále shodl na tom, že dvě nežádoucí reakce na léčivo, „zvýšení krevního kreatininu“ a „zvýšení krevní močoviny“ by měly být zahrnuty do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Meronem jako „méně časté nežádoucí reakce“.

#### **Bod 4.9 – Předávkování**

Výbor CHMP se shodl na tom, že úmyslné předávkování přípravkem Meronem není pravděpodobné, třebaže k neúmyslnému předávkování může dojít, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin. U jednotlivců s normální renální funkcí dojde k rychlému vyloučení ledvinami. Hemodialýza přípravek Meronem a jeho metabolity odstraní.

#### **Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Výbor CHMP poznamenal, že samotné státy EU se nedomnívají, že hranice citlivosti CLSI jsou požadovány navíc k hranicím citlivosti EUCAST. Výbor CHMP tedy jednomyslně rozhodl, že hranice citlivosti CLSI nelze použít, jsou-li k dispozici hranice citlivosti EUCAST. Odstavec týkající se CLSI byl následně vyřazen a v tomto sjednoceném EU souhrnu údajů o přípravku byly specifikovány pouze informace o EUCAST.

Upravena byla také tabulka antibakteriálního spektra.

Konečně pak byla opravena ustanovení „Druhy, pro které může být problémem získaná rezistence“ a „Dědičně rezistentní organismy“.

#### **Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti**

Výbor CHMP zaznamenal návrh držitele rozhodnutí o registraci pro tento bod a posoudil jej jako přijatelný. Obzvláště byl oceněn pododdíl týkající se novorozenců. Výbor CHMP přijal sjednocený text tohoto bodu.

#### **Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Výbor CHMP usoudil, že meropenem má relativně nízkou akutní toxicitu i přesto, že účinky na ledviny byly pozorovány u myši v dávce 2200 mg/kg, u psů v dávce 2000 mg/kg a u opic v dávce 500 mg/kg. Výbor CHMP se shodl na dodatečných úpravách tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku zmiňujících účinky na ledviny myši, psů a opic.

K bodu 5.3 souhrnu údajů o přípravku byly přiřazeny též dodatečné úpravy zmiňující účinky na CNS u hlodavců.

#### **Bod 6.1 – Seznam pomocných látek**

Výbor CHMP se na základě předložených údajů o kvalitě shodl na tom, že bezvodý uhličitan sodný je jediná neúčinná složka přípravku. Byl přidán, aby napomohl rozpustnosti tím, že zvyšuje pH roztoku nad hodnotu pKa karboxylové skupiny meropenemu.

#### **Bod 6.2 - Inkompatibility**

Výbor CHMP se na základě předložených údajů o kvalitě shodl na tom, že léčivý přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky, kromě přípravků uvedených v bodu 6.6.

#### **Bod 6.3 – Doba použitelnosti**

Informace předložené v Modulu kvality týkající se stability přípravků jsou doplněné nejnovějšími obchodními údaji, které podporují dobu použitelnosti 4 roky, pokud jsou přípravky skladovány při teplotě do 30°C. Výbor CHMP se shodl na tom, že je třeba uvést „okamžité použití“ naředěných roztoků, především kvůli velmi rychlé degradaci 5% glukózy. Bod 6.3 souhrnu údajů o přípravku tedy uvádí, že naředěné roztoky je třeba použít do 1 hodiny (to pokrývá přípravu naředěného roztoku a dobu intravenózní injekce nebo infuze naředěného roztoku).

#### **Bod 6.4 – Zvláštní opatření pro uchovávání**

Výbor CHMP dospěl na základě předložených údajů o kvalitě k závěru, že přípravek nesmí být skladován při teplotě nad 30°C a že naředěný roztok nesmí zmrznout.

#### **Bod 6.5 – Druh obalu a velikost balení**

Výbor CHMP přepracoval na základě předložených údajů o kvalitě text tohoto bodu a uvedl, že léčivý přípravek je dodáván v balení obsahujícím 1 nebo 10 injekčních lahviček a že na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Bod 6.6 – Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Výbor CHMP dospěl na základě předložených údajů o kvalitě k závěru, že meropenem určený k intravenózní bolusové injekci je třeba naředit sterilní vodou pro injekce a že meropenem pro intravenózní infuze může být naředěn přímo 0,9% chloridem sodným nebo 5% roztokem glukózy pro infuze.

### **ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH**

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložené záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací.

- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Meronem a související názvy (viz Příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III. Podmínky udělení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.

**PŘÍLOHA III**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Poznámka: Toto SPC, texty a údaje na obalech a příbalová informace jsou verzí, která je platná v době Rozhodnutí komise.**

**Po Rozhodnutí komise bude národní léková agentura ve spolupráci s Referenční členskou zemí aktualizovat informaci o přípravku podle požadavků. Z tohoto důvodu nemusí toto SPC, texty a údaje na obalech a příbalová informace nezbytně představovat současný text.**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Meronem a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

Meronem a související názvy (viz Příloha I) 1 g prášku pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Meronem a související názvy (viz Příloha I) 500 mg.

Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 500 mg bezvodého meropenemu.

Meronem a související názvy (viz Příloha I) 1 g.

Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 1 g bezvodého meropenemu.

Pomocné látky:

Jedna 500 mg lahvička obsahuje 104 mg uhličitanu sodného odpovídající asi 2,0 mEq sodíku (asi 45 mg).

Jedna 1 g lahvička obsahuje 208 mg uhličitanu sodného odpovídající asi 4,0 mEq sodíku (asi 90 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku.

Bílý až světle žlutý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

MERONEM je u dospělých a dětí od 3 měsíců indikován k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- pneumonie, včetně získané komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie
- broncho-pulmonálních infekcí u cystické fibrózy
- komplikované infekce močových cest
- komplikované nitrobřišní infekce
- intrapartální a postpartální infekce
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- akutní bakteriální meningitida

Meronem lze použít ke komplexní léčbě febrilních neutropenických pacientů při podezření na bakteriální infekci.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tabulky uvedené níže poskytují obecná doporučení pro dávkování.



Podávaná dávka meropenemu a délka léčby závisí na typu infekce, včetně závažnosti infekce, a klinické odpovědi.

Při léčbě některých typů infekcí, např. zvláště nozokomiálních infekcí vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Acinetobacter spp.*, může být vhodná dávka až 2 g třikrát denně u dospělých a dospívajících a dávka až 40 mg/kg třikrát denně u dětí.

Při stanovování dávek k léčbě pacientů s renální insuficiencí je nutná pečlivá rozvaha (viz níže).

#### Dospělí a dospívající

Infekce	Dávka podaná každých 8 hodin
Pneumonie včetně získané komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie	500 mg nebo 1 g
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	2 g
Komplikované infekce močových cest	500 mg nebo 1 g
Komplikované nitrobršňní infekce	500 mg nebo 1 g
Gynekologické infekce a poporodní infekce	500 mg nebo 1 g
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	500 mg nebo 1 g
Akutní bakteriální meningitida	2 g
Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů	1 g

Meronem se obvykle podává jako intravenózní infuze po dobu asi 15 až 30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6).

Dávky meropenemu do 1 g lze alternativně podat jako intravenózní bolusovou injekci po dobu asi 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní informace podporující podání dávky 2 g jako bolusové intravenózní injekce u dospělých.

#### Renální insuficience

U dospělých a dospívajících s clearance kreatininu nižší než 51 ml/min by měla být dávka upravena podle níže uvedených pokynů. O úpravě jednotkové dávky 2 g existují pouze omezené údaje.

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka (na základě jednotkové dávky 500 mg nebo 1 g nebo 2 g, viz tabulka výše)	Frekvence
26-50	Jedna jednotková dávka	každých 12 hodin
10-25	Polovina jednotkové dávky	každých 12 hodin
< 10	Polovina jednotkové dávky	každých 24 hodin

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hemofiltrací. Požadovaná dávka by měla být podána po ukončení hemodialyzačního cyklu.

Není k dispozici doporučené dávkování pro pacienty na peritoneální dialýze.

#### Hepatální insuficience

U pacientů s poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

#### Dávkování u starších pacientů

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nebo clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není nutná úprava dávkování.

#### Pediatrická populace

### *Novorozenci a kojenci ve věku do 3 měsíců*

U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců nebyla stanovena bezpečnost a účinnost meropenemu a nebyl určen optimální dávkovací režim. Omezené farmakokinetické údaje však naznačují, že by vhodným dávkovacím režimem mohlo být 20 mg/kg každých 8 hodin (viz bod 5.2).

### *Děti od 3 měsíců do 11 let a do 50 kg tělesné hmotnosti*

Doporučené dávkovací režimy jsou uvedeny v tabulce níže:

Infekce	Dávka podaná každých 8 hodin
Pneumonie včetně získané komunitní pneumonie a nozokomiální pneumonie	10 nebo 20 mg/kg
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekce močových cest	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované nitrobrišní infekce	10 nebo 20 mg/kg
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	10 nebo 20 mg/kg
Akutní bakteriální meningitida	40 mg/kg
Komplexní léčba febrilních neutropenických pacientů	20 mg/kg

### *Děti s hmotností nad 50 kg*

Stejná dávka jako u dospělých.

Nejsou žádné zkušenosti u dětí s poškozením ledvin.

Meronem se obvykle podává jako intravenózní infuze po dobu asi 15 až 30 minut (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Dávky meropenemu do 20 mg/kg lze alternativně podat jako intravenózní bolusovou injekci po dobu asi 5 minut. Existují pouze omezené bezpečnostní údaje podporující podání dávky 40 mg/kg u dětí jako bolusové intravenózní injekce.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Hypersenzitivita na jiné karbapenemy.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, těžké kožní reakce) na jiná betalaktamová antibiotika (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při výběru meropenemu k léčbě jednotlivých pacientů je třeba brát v úvahu vhodnost použití karbapenemu na základě takových faktorů jako je závažnost infekce, prevalence rezistence na jiná vhodná antibakteriální léčiva a riziko selekce rezistentních bakterií na karbapenem.

Podobně jako u všech betalaktamových antibiotik byly hlášeny závažné a občas i fatální případy hypersenzitivity (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti, kteří jsou hypersenzitivní na karbapenemy, peniciliny nebo jiná betalaktamová antibiotika, mohou být hypersenzitivní také na meropenem. Před zahájením léčby meropenemem je nutné pečlivě pátrat po předchozích hypersenzitivních reakcích na betalaktamová antibiotika.

Pokud se objeví těžká alergická reakce, je nutné přerušit podávání přípravku a zahájit odpovídající léčbu.

Antibiotiky navozená kolitida a pseudomembranózní kolitida byla hlášena téměř u všech antibakteriálních léčiv, včetně meropenemu, a může být mírná až život ohrožující. Na tuto diagnózu je

proto třeba myslet u pacientů, u nichž se v průběhu podávání nebo po podání meropenemu (viz bod 4.8) vyskytne průjem. Je třeba uvažovat o přerušení léčby meropenemem a zahájení specifické léčby *Clostridium difficile*. Neměla by být podávána léčiva, která inhibují střevní peristaltiku.

V průběhu léčby karbapenemy, včetně meropenemu, byly občas hlášeny křeče (viz bod 4.8).

Vzhledem k riziku hepatální toxicity (hepatální dysfunkce s cholestázou a cytolýzou) (viz bod 4.8) je nutné v průběhu podávání meropenemu sledovat jaterní funkce.

Použití u pacientů s onemocněním jater: v průběhu léčby meropenemem u pacientů s již existující poruchou jater je nutné monitorovat jaterní funkce. Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.2).

V průběhu léčby meropenemem se může vyvinout pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test.

Souběžné podávání meropenemu a kyseliny valproové/valproátu sodného se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Meronem obsahuje sodík.

Meronem 500 mg: tento přípravek obsahuje asi 2,0 mEq sodíku v dávce 500 mg, což je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Meronem 1,0 g: Tento přípravek obsahuje asi 4,0 mEq sodíku v dávce 1,0 g, což je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Kromě studie s probenecidem nebyly provedeny žádné interakční studie. Probenecid kompetuje s meropenemem v procesu aktivní tubulární sekrece, a tak inhibuje renální exkreci meropenemu, prodlužuje eliminační poločas a zvyšuje plazmatické koncentrace meropenemu. Při současném podání probenecidu a meropenemu je nutná opatrnost.

Potenciální vliv meropenemu na vazbu jiných léčiv na bílkoviny nebo metabolismus nebyl studován. Vazba na bílkoviny je ale tak nízká, že se neočekává interakce s jinými léčivy na podkladě tohoto mechanismu.

Při současném podání s karbapenemy bylo hlášeno snížení sérových koncentrací kyseliny valproové mající za následek 60-100% snížení hladin kyseliny valproové v průběhu 2 dnů. Vzhledem k rychlému nástupu a rozsahu tohoto snížení se zdá být současné podávání kyseliny valproové a karbapenemů obtížně zvládnutelné, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

##### *Perorální antikoagulancia*

Souběžné podávání antibiotik a warfarinu může zvyšovat jeho antikoagulační účinek. Existuje mnoho hlášení o zvýšení antikoagulačního účinku perorálně podávaných antikoagulancií, včetně warfarinu, u pacientů, kteří byli současně léčeni antibakteriálními léčivy. Riziko se může měnit podle typu infekce, věku a celkového stavu pacienta, takže je těžké odhadnout podíl antibiotika na zvýšení hodnoty INR (mezinárodní normlizovaný poměr). Doporučuje se časté sledování hodnoty INR v průběhu a krátce po současném podávání antibiotik a perorálních antikoagulancií.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Neexistují, resp. existují pouze omezené údaje o použití meropenemu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují žádný přímý nebo nepřímý škodlivý vliv s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je lépe se vyhnout podávání meropenemu v průběhu těhotenství.

### Kojení

Není známo, zda se meropenem vylučuje do mateřského mléka u lidí. Meropenem lze stanovit ve velmi nízkých koncentracích v mateřském mléce u zvířat. S ohledem na přínos léčby pro ženu musí být učiněno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/neindikovat léčbu meropenemem.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Z hodnocení u 4872 pacientů s celkem 5026 léčebnými kúrami meropenemem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vztahujícími se k meropenemu průjem (2,3 %), rash (1,4 %), nauzea/zvracení (1,4 %) a zánět v místě aplikace přípravku (1,1 %). Nejčastěji hlášeným laboratorně zjištěným nežádoucím účinkem vztahujícím se k léčbě meropenemem byla trombocytóza (1,6 %) a zvýšení hladin jaterních enzymů (1,5-4,3 %).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce s frekvencí „není známo“ nebyly pozorovány u 2367 pacientů, kteří byli zařazeni do předregistračních klinických studií s intravenózním a intramuskulárním podáním meropenemu, ale byly hlášeny pouze v peregistračním období.

V tabulce uvedené níže jsou nežádoucí účinky seřazeny podle orgánových tříd a frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $<1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $<1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Třída orgánových systémů	Frekvence	Příhoda
Infekce a infestace	Méně časté	orální a vaginální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	trombocytémie
	Méně časté	eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
	Není známo	agranulocytóza, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Není známo	angioedém, anafylaxe (viz body 4.3 a 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy
	Méně časté	parestézie
	Vzácné	křeče (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
	Není známo	kolitida související s použitím antibiotika (viz bod 4.4)
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšené hladiny transamináz, alkalické fosfatázy a laktát dehydrogenázy v krvi
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	zvýšená koncentrace bilirubinu v krvi
	Časté	rash, svědění
	Méně časté	kopřivka
	Není známo	toxická nekrolýza epidermis, Stevens Johnsonův syndrom, erytema

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Příhoda</b>
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	multiforme zvýšená koncentrace kreatininu, zvýšená koncentrace močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	zánět, bolest
	Méně časté	tromboflebitida
	Není známo	bolest v místě aplikace

#### **4.9 Předávkování**

Relativní předávkování je možné u pacientů s poškozením ledvin, pokud není dávka upravena tak, jak je popsáno v bodě 4.2. Omezené zkušenosti z poregistračního období ukazují, že pokud se objeví nežádoucí účinky po předávkování, odpovídají profilu nežádoucích účinků popsanému v bodě 4.8, jsou obvykle mírné a ustupují při přerušení léčby nebo snížení dávky. Je nutné uvažovat o symptomatické léčbě.

U lidí s normální funkcí ledvin dochází k rychlé eliminaci.

Meropenem a jeho metabolit lze odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální látky se systémovým účinkem, karbapenemy, ATC kód: J01DH02

#### Mechanismus účinku

Meropenem snadno penetruje do Gram negativních i Gram pozitivních bakterií a inhibuje syntézu bakteriální stěny vazbou na proteiny vázající penicilin (PBP).

#### Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Podobně jako u jiných betalaktamových antibiotik bylo prokázáno, že čas než je překročena MIC ( $T > MIC$ ) nejlépe koreluje s účinností. V předklinických modelech prokázal meropenem aktivitu, pokud plazmatické koncentrace překročily MIC infekčního mikroorganismu po dobu asi 40 % dávkového intervalu. Tato cílová hodnota nebyla potvrzena v klinických podmínkách.

#### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na meropenem může vzniknout následkem: (1) snížené permeability vnější membrány Gram negativních bakterií (v důsledku snížené syntézy purinů); (2) snížené afinity k cílovým PBP; (3) zvýšené exprese komponent efluxních pump a (4) tvorby betalaktamáz, které mohou hydrolyzovat karbapenemy.

V Evropské unii byla hlášena lokální ohniska infekcí v důsledku bakterií rezistentních na meropenem.

Neexistuje zkřížená rezistence mezi meropenemem a chinolony, aminoglykosidy, makrolidy a tetracyklíny, pokud jde o cílové mikroorganismy. Pokud však rezistence vznikla na podkladě neprostupnosti a/nebo efluxních pump, mohou bakterie vykazovat rezistenci k více než jedné třídě antibiotik.

#### Hraniční hodnoty

Klinické hraniční hodnoty pro testování MIC Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou uvedeny níže.

Klinické hraniční hodnoty MIC pro meropenem podle EUCAST (2009-06-05, v 3.1)

Organismus	citlivé (S) (mg/l)	rezistentní (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acetivobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Další streptokoky	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	Poznámka 3	Poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> a <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Gram-pozitivní anaerobní mikroorganismy	≤ 2	> 8
Gram-negativní anaerobní mikroorganismy	≤ 2	> 8
Hraniční hodnoty nezávislé na druhu <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Hraniční hodnoty pro meropenem pro *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* u meningitidy jsou 0,25/1 mg/l

<sup>2</sup> Kmeny s hodnotou MIC nad S/I hraniční hodnotou jsou vzácné a nejsou dosud hlášeny. Identifikace a testy mikrobiální citlivosti u takových izolátů musí být opakovány a pokud je výsledek potvrzen, izolát je odeslán do referenční laboratoře. Dokud není důkaz o klinické účinnosti pro potvrzené izoláty s MIC nad hraniční hodnotou pro rezistenci (proloženě), měly by být hlášeny jako rezistentní.

<sup>3</sup> Citlivost stafylokoků k meropenemu je odvozována od citlivosti k methicilinu.

<sup>4</sup> Hraniční hodnoty meropenemu pro *Neisseria meningitidis* je vztažena pouze k meningitidě.

<sup>5</sup> Hraniční hodnoty byly určeny především z hodnot PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC určitých druhů. Jsou určeny pro druhy, kterým nebyla přiřazena druhově specifická hraniční hodnota a nikoliv pro druhy, kde se nedoporučuje provádět test citlivosti.

-- = Nedoporučuje se provádět test citlivosti, neboť druh není vhodným cílem pro léčbu léčivým přípravkem.

Prevalence získané rezistence u vybraných mikroorganismů se může lišit geograficky a v čase a je žádoucí získat místní informace, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použití léčiva je, přinejmenším u některých typů infekcí, diskutabilní, je třeba si vyžádat expertní stanovisko.

Následující seznam patogenů je odvozen z klinických zkušeností a léčebných doporučení.

Všeobecně citlivé druhy

Gram pozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecalis*<sup>5</sup>

*Staphylococcus aureus* (citlivé na methicilin)<sup>4</sup>

rod *Staphylococcus* (citlivé na methicilin) včetně *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (skupina B)

*Streptococcus milleri* skupina (*S. anginosus*, *S. constellatus* a *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (skupina A)

Gram negativní aerobní mikroorganismy

*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*

#### Gram pozitivní anaerobní mikroorganismy

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
rod *Peptostreptococcus* (včetně *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

#### Gram negativní anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides caccae*  
*Bacteroides fragilis* skupina  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

#### Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

##### Gram pozitivní aerobní mikroorganismy

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

##### Gram negativní aerobní mikroorganismy

rod *Acinetobacter*  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

#### Mikroorganismy s vnitřní rezistencí

##### Gram negativní aerobní mikroorganismy

*Stenotrophomonas maltophilia*  
rod *Legionella*

#### Jiné mikroorganismy

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup>Druhy, které vykazují intermediární citlivost

<sup>‡</sup>Všechny methicilin rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na meropenem

<sup>†</sup>Rozsah rezistence ≥ 50% v jedné nebo více zemích EU.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Průměrný plazmatický poločas u zdravých jedinců je přibližně 1 hodina, průměrný distribuční objem je přibližně 0,25 l/kg (11-27 l) a průměrná clearance je 287 ml/min při dávce 250 mg a klesá na 205 ml/min při dávce 2 g. Po podání dávek 500, 1000 a 2000 mg jako infuze po dobu 30 minut jsou průměrné hodnoty C<sub>max</sub> asi 23, 49 a 115 µg/ml, odpovídající hodnoty AUC jsou 39,3; 62,3 a 153 µg.h/ml. Při infuzi po dobu 5 minut jsou hodnoty C<sub>max</sub> 52 a 112 µg/ml po podání dávek 500 mg, resp. 1000 mg. Při podávání opakovaných dávek po 8 hodinách nedochází u jedinců s normální funkcí ledvin ke kumulaci meropenemu.

Studie se 12 pacienty, kterým byl po chirurgickém zákroku podáván meropenem 1000 mg každých 8 hodin pro nitrobršišní infekce, ukázala, že hodnoty C<sub>max</sub> a poločasu jsou srovnatelné s hodnotami u normálních jedinců, distribuční objem se však zvětšil na 27 l.

### Distribuce

Průměrná vazba meropenemu na plazmatické bílkoviny je asi 2 % a je nezávislá na koncentraci. Po rychlém podání (5 minut a méně) je farmakokinetika biexponenciální, ale mnohem méně vyznačená po 30minutovém podání. Meropenem dobře proniká do několika tělesných tekutin a tkání: plíce, bronchiální sekret, žluč, cerebrospinální tekutina, gynekologické tkáně, kůže, fascie, svaly a peritoneální exsudát.

### Metabolismus

Meropenem je metabolizován hydrolyzou betalaktamového kruhu za vzniku mikrobiologicky neaktivních metabolitů. V podmínkách *in vitro* je meropenem méně citlivý k hydrolyze lidskými dehydropeptidázami –I (DHP-I) ve srovnání s imipenemem a není nutné současně přidávat inhibitor DHP-I.

### Vylučování

Meropenem je přednostně vylučován ledvinami v nezměněné formě, asi 70 % dávky (50-75 %) se vyloučí v nezměněné podobě v průběhu 12 hodin. Dalších 28 % se vyloučí ve formě mikrobiálně neaktivního metabolitu. Stolicí se vyloučí pouze asi 2 % dávky. Měřená renální clearance a vliv probenecidu ukazují, že meropenem je vylučován filtrací a tubulární sekrecí.

### Renální insuficience

Renální poškození vede ke zvýšení plazmatické AUC a prodloužení poločasu meropenemu. U pacientů se středně závažným poškozením se AUC zvyšuje 2,4x (CrCl 33-74 ml/min), 5x u závažného poškození (CrCL 4-23 ml/min) a 10x u hemodialyzovaných pacientů (CrCL < 2 ml/min) ve srovnání se zdravými jedinci (CrCL > 80 ml/min). Hodnota AUC mikrobiálně neaktivního metabolitu s otevřeným kruhem byla významně zvýšena u pacientů s renálním poškozením. U pacientů se středně závažným a závažným poškozením ledvin se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Meropenem je odstraňován hemodialýzou a hodnota clearance v průběhu hemodialýzy je asi 4x vyšší než u anurických pacientů.

### Hepatální insuficience

Studie u pacientů s alkoholickou cirhózou neprokázala vliv onemocnění jater na farmakokinetiku meropenemu po opakovaném podání.

### Dospělí pacienti

Farmakokinetické studie provedené u pacientů neprokázaly významné farmakokinetické rozdíly ve srovnání se zdravými jedinci s ekvivalentní renální funkcí. Populační model vytvořený na podkladě údajů od 79 pacientů s nitrobršišní infekcí nebo pneumonií prokázal závislost centrálního objemu na tělesné hmotnosti a clearance na clearance kreatininu a věku.

### Děti

Farmakokinetika u malých dětí a dětí s infekcí v dávkách 10, 20 a 40 mg/kg ukázala, že hodnoty C<sub>max</sub> se blíží hodnotám u dospělých po podání dávek 500, 1000 resp. 2000 mg. Srovnání prokázalo konzistentní farmakokinetiku mezi dávkami a poločasy obdobně jako u dospělých s výjimkou nejmenších dětí (< 6 měsíců, t<sub>1/2</sub> 1,6 h). Průměrné hodnoty clearance meropenemu byly



5,8 ml/min/kg (6-12 let), 6,2 ml/min/kg (2-5 let), 5,3 ml/min/kg (6-23 měsíců) a 4,3 ml/min/kg (2-5 měsíců). Asi 60 % dávky se v průběhu 12 hodin vyloučí do moči jako meropenem a dalších 12 % jako metabolit. Koncentrace meropenemu v CSF u dětí s meningitidou jsou asi 20 % aktuální koncentrace v plazmě, i když existuje významná interindividuální variabilita.

Farmakokinetika meropenemu u novorozenců, u kterých byla nutná protiinfekční léčba vykazuje vyšší clearance u novorozenců s vyšším časovým nebo gestačním věkem a celkový průměrný poločas 2,9 hodiny. Simulace Monte-Carlo založená na populačním farmakokinetickém modelu ukázala, že při dávkování 20 mg/kg každých 8 hodin je dosaženo 60 % T > MIC pro *P. aeruginosa* u 95 % předčasně narozených novorozenců a u 91 % novorozenců narozených v termínu.

### Starší pacienti

Farmakokinetické studie u zdravých starších lidí (65-80 let) ukázaly snížení plazmatické clearance, která korelovala se snížením clearance kreatininu závislé na věku a menším snížením extrarenální clearance. U starších pacientů není nutná úprava dávkování kromě případů středně závažného a závažného poškození ledvin (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prokázaly, že meropenem je ledvinami dobře tolerován. Histologický průkaz poškození ledvinných tubulů byl pozorován u myši a psů pouze v dávkách 2000 mg/kg a vyšších po jednorázovém podání a u opic při dávkování 500 mg/kg v 7denní studii.

Meropenem je všeobecně dobře tolerován centrálním nervovým systémem. Účinky byly pozorovány ve studiích na akutní toxicitu u hlodavců v dávkách vyšších než 1000 mg/kg.

Intravenózní LD<sub>50</sub> meropenemu u hlodavců je vyšší než 2000 mg/kg.

Ve studiích s opakovanými dávkami po dobu až 6 měsíců byly pozorovány pouze mírné účinky včetně snížení hodnot červených krvinek u psů.

Nebylo zjištěn mutagenní potenciál v konvenční sadě testů ani reprodukční toxicita včetně teratogenního potenciálu ve studiích u potkanů v dávkách do 750 mg/kg a u opic v dávkách do 360 mg/kg.

V předběžné studii u opic byl získán důkaz o zvýšeném počtu potratů při dávce 500 mg/kg.

Nebyla zjištěna zvýšená citlivost na meropenem u mladých zvířat ve srovnání se dospělými zvířaty. Intravenózní léková forma byla ve studiích na zvířatech dobře tolerována.

Jediný metabolit meropenemu měl ve studiích na zvířatech podobný profil toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Meronem 500 mg: bezvodý uhličitán sodný

Meronem 1 g: bezvodý uhličitán sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

Po rekonstituci:

Rekonstituované roztoky pro intravenózní injekci nebo intravenózní infuzi by měly být použity okamžitě. Časový interval mezi zahájením rekonstituce a ukončením podání intravenózní injekce nebo infuze by nemělo překročit 1 hodinu.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Meropenem 500 mg:

674 mg prášku v 20 ml skleněné lahvičce typu I se zátkou (šedý halobutylový kaučuk s hliníkovým uzávěrem).

Meropenem 1 g:

1348 mg prášku v 30 ml skleněné lahvičce typu I se zátkou (šedý halobutylový kaučuk s hliníkovým uzávěrem).

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 1 nebo 10 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Injekční roztok

Meropenem určený pro intravenózní injekci by měl být rekonstituován za použití sterilní vody na injekci.

Infuzní roztok

Meropenem určený pro intravenózní infuzi lze přímo rekonstituovat s 0,9% infuzním roztokem chloridu sodného nebo 5% infuzním roztokem glukosy.

Lahvička je pro jedno použití.

Při přípravě roztoku a v průběhu podání je třeba dodržovat standardní aseptické techniky.

Před použitím je třeba roztok protřepat.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel }

{fax }

{e-mail }

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplní se národní údaje]

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[doplň se národní údaje]

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

[doplň se národní údaje]

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Meronem 500 mg prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.  
Meronem 1 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

Meropenemum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 500 mg bezvodého meropenemu.  
Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 1 g bezvodého meropenemu.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Bezvodý uhličitan sodný. Více údajů viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku  
1 lahvička  
10 lahviček

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.  
Pro jedno použití.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Po rekonstituci: rekonstituované roztoky pro intravenózní injekci nebo infuzi by měly být použity okamžitě. Časový interval mezi zahájením rekonstituce a ukončením podání intravenózní injekce nebo infuze by nemělo překročit 1 hodinu.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

<b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b>
---

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

<b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b>
--

[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}  
{tel }  
{fax }  
{e-mail }

<b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA</b>
------------------------------------

[doplní se národní údaje]

<b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b>
------------------------

č.š.

<b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b>
----------------------------------

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

<b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b>
----------------------------

<b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b>
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### Etiketa (lahvička)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Meronem 500 mg prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku  
Meronem 1 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku

meropenemum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Meropenemum trihydricum odpovídající 500 mg bezvodého meropenemu.  
Meropenemum trihydricum odpovídající 1 g bezvodého meropenemu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Bezvodý uhličitan sodný. Více údajů viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku  
I lahvička.  
10 lahviček.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.  
Pro jedno použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.  
Po rekonstituci: použijte v průběhu jedné hodiny. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I – doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel }

{fax }

{e-mail }

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplň se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**



## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

MERONEM 500 mg prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku  
MERONEM 1 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku

meropenemum

### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo sestře

### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je MERONEM a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete MERONEM užívat
3. Jak se MERONEM užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak MERONEM uchovávat
6. Další informace

## **1. CO JE MERONEM A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

MERONEM patří do skupiny léků označovaných jako karbapenemová antibiotika. Účinkuje tak, že zabíjí bakterie, které mohou způsobovat závažné infekce.

- Infekce postihující plíce (pneumonie).
- Infekce plic a průdušek u pacientů postižených cystickou fibrózou.
- Komplikované infekce močového ústrojí.
- Komplikované infekce břicha.
- Infekce, které můžete získat v průběhu porodu nebo po porodu.
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání.
- Akutní bakteriální infekce mozku (meningitida).

MERONEM lze použít k léčbě neutropenických pacientů s horečkou, u kterých je podezření na bakteriální infekci.

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE MERONEM UŽÍVAT**

### **Neužívejte MERONEM**

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na meropenem nebo na kteroukoli další složku přípravku MERONEM (seznam je v bodě 6 „Další informace“).
- Jestliže jste alergický/á na jiná antibiotika jako jsou peniciliny, cefalosporiny nebo karbapenemy, můžete být alergický/á též na meropenem.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku MERONEM je zapotřebí**

Před zahájením léčby přípravkem MERONEM se poradte s lékařem:

- Jestliže jste měl/a zdravotní problémy týkající se ledvin nebo jater.
- Měl/a jste těžký průjem po podání jiných antibiotik.

V průběhu léčby může být zjištěn pozitivní tet (Coombsův test), který ukazuje na přítomnost protilátek, jež mohou ničit červené krvinky. Váš lékař Vám vše vysvětlí.

Pokud si nejste jistý/á, zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, zeptejte se svého lékaře nebo sestry dříve, než užití přípravku MERONEM.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinných lécivech.

Důvodem je fakt, že MERONEM může ovlivňovat účinek jiných léciv a některá jiná léciva mohou ovlivňovat účinek přípravku MERONEM.

Zvláště důležité je informovat lékaře nebo sestru o následujících lécivech:

- probenecid (k léčbě dny).
- valproát sodný (k léčbě epilepsie). Meronem se nesmí používat, neboť může snížit účinek valproátu sodného.

### **Těhotenství a kojení**

Předtím než začnete užívat meropenem informujte lékaře o tom, že jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Je žádoucí, abyste v průběhu těhotenství meropenem neužívala. Váš lékař rozhodne o tom, zda můžete užívat MERONEM.

Informujte lékaře o tom, že kojíte nebo chcete kojit předtím, než začnete užívat MERONEM. Malá množství léciva mohou přecházet do mateřského mléka a mohou ovlivnit kojence. Váš lékař rozhodne o tom, zda můžete užívat MERONEM v době, kdy kojíte.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku MERONEM**

MERONEM obsahuje sodík.

MERONEM 500 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje asi 2 mEq sodíku v dávce 500 mg, což je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

MERONEM 1 g: Tento léčivý přípravek obsahuje asi 4 mEq sodíku v dávce 1 g, což je třeba brát v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Pokud si máte sledovat příjem sodíku, informujte o tom lékaře nebo sestru.

## **3. JAK SE MERONEM UŽÍVÁ**

### **Dospělí**

- Dávka závisí na typu infekce, kterou máte, na místě postižení infekcí a závažnosti infekce. Váš lékař rozhodne o vhodné dávce.
- Dávka pro dospělé je obvykle mezi 500 mg (miligramů) a 2 g (gramy). Dávku obvykle dostanete každých 8 hodin. Pokud však máte poškozené ledviny, dávku můžete dostávat méně často.

### **Děti a dospívající**

- Dávka u dětí od 3 měsíců až do 12 let se vypočítá na základě věku a tělesné hmotnosti dítěte. Obvyklá dávka se pohybuje mezi 10 mg a 40 mg přípravku MERONEM na každý kilogram

(kg) tělesné hmotnosti dítěte. Dávka se obvykle podává každých 8 hodin. Děti, které váží více než 50 kg, dostávají dávku jako dospělí.

- MERONEM dostanete jako injekci nebo infuzi do velké žíly.
- MERONEM Vám podá lékař nebo sestra.
- Jsou však někteří pacienti, rodiče nebo pečovatelé, kteří jsou vycvičeni k podání přípravku MERONEM v domácích podmínkách. Pokyny k tomuto způsobu podání jsou uvedeny v této příbalové informaci (v bodě nazvaném „Pokyny k podání přípravku MERONEM samotným pacientem nebo někým jiným v domácích podmínkách“). MERONEM vždy užívejte přesně podle rady lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se s lékařem.
- Vaše injekce se nesmí mísit s jinými roztoky nebo přidávat k jiným roztokům, které obsahují jiná léčiva.
- Doba podání injekčního roztoku může být 5 minut nebo 15 až 30 minut. Váš lékař Vám řekne, jak MERONEM podat.
- Injekční roztok se obvykle podává každý den ve stejnou dobu.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku MERONEM, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodou užil(a) více než předepsanou dávku, kontaktujte okamžitě Vašeho lékaře nebo nejbližší nemocnici.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít MERONEM**

Pokud jste zapomněl(a) na podání injekce, měl(a) byste tak učinit co nejdříve. Pokud se však již blíží čas další pravidelné dávky, vynechte zapomenutou dávku.

Nezdvojujte následující dávku (dvě dávkynajednou), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat MERONEM**

Nepřestávejte užívat MERONEM, dokud Vám lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo sestry.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i MERONEM nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Frekvence nežádoucích účinků, které jsou uvedeny níže jsou definovány následujícím způsobem:

Velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10)

Časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

Méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1000)

Vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)

Velmi vzácné (postihují méně než 1 pacienta z 10 000)

Není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit, ale jde o vzácný či velmi vzácný výskyt)

### **Závažné alergické reakce**

Pokud máte závažnou alergickou reakci, zastavte podávání přípravku MERONEM a vyhledejte okamžitě lékaře. Můžete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc. Příznaky mohou zahrnovat náhlý nástup:

- Těžká vyrážka (rash), svědění nebo vyrážka na kůži.
- Otok obličeje, rtů, jazyka a jiných částí těla.
- Dýchavičnost, sípot nebo obtížné dýchání.

### **Poškození červených krvinek (není známo)**

Příznaky zahrnují:

- Dušnost v okamžiku, kdy to nečekáte.
- Červeně nebo hnědě zbarvená moč.

Pokudsi všimnete některého tohoto jevu, ihned **kontaktujte lékaře**.

Jiné možné nežádoucí účinky:

#### **Časté**

- Bolest břicha.
- Pocit na zvracení (nauzea).
- Zvracení.
- Průjem.
- Bolest hlavy.
- Kožní vyrážka, svědění kůže.
- Bolest a zánět.
- Zvýšení počtu krevních destiček v krvi (prokázané krevním testem).
- Změny krevních testů, včetně testů, které mají prokázat, jak dobře pracují játra.

#### **Měně časté**

- Změny krve. Zahrnují snížení počtu krevních destiček (takže se mohou snadněji tvořit modřiny), zvýšení počtu některých druhů bílých krvinek, snížení počtu některých bílých krvinek, zvýšení množství látky označované jako „bilirubin“. Váš lékař Vás čas od času může poslat na vyšetření krve.
- Změny krevních testů, včetně testů, které mají prokázat, jak dobře pracují ledviny.
- Pocit brnění (píchání a bodání).
- Infekce dutiny ústní a pochvy, které jsou způsobeny plísněmi (moučnivka).

#### **Vzácné**

- Křeče

#### **Jiné možné nežádoucí účinky s neznámou frekvencí**

- Zánět střeva s průjmem.
- Poškození cév v místě, kde je MERONEM podáván.
- Jiné změny Vaší krve. Příznaky zahrnují časté infekce, vysokou teplotu a bolest v krku. Váš lékař Vás může čas od času poslat na vyšetření krve.
- Náhlý výsev těžké vyrážky nebo puchýřků nebo olupování kůže. Tento stav může být doprovázen vysokou teplotou a bolestí kloubů.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo sestře.

## **5. JAK MERONEM UCHOVÁVAT**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

MERONEM nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Po rekonstituci: Připravené injekční nebo infuzní roztoky je třeba použít okamžitě. Časový interval, který uplyne mezi začátkem rekonstituce a ukončením intravenózní infekce nebo infuze, by neměl překročit 1 hodinu.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co MERONEM obsahuje

Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 500 mg bezvodého meropenemu.  
Jedna lahvička obsahuje meropenemum trihydricum odpovídající 1 g bezvodého meropenemu.

Pomocnou látkou je bezvodý uhličitán sodný.

### Jak MERONEM vypadá a co obsahuje toto balení

- MERONEM je bílý až světle žlutý prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku v lahvičce. Velikost balení 1 nebo 10 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

### Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Rakousko: Optinem  
Belgie: Meronem IV  
Bulharsko: Meronem  
Kypr: MERONEM  
Česká republika: MERONEM  
Dánsko: MERONEM  
Estonsko: Meronem  
Finsko: Meronem  
Francie: MERONEM  
Spolková republika Německo: Meronem  
Řecko: Meronem  
Maďarsko: Meronem  
Island: Meronem  
Irsko: Meronem IV  
Itálie: MERREM  
Lotyšsko: Meronem  
Litva: Meronem IV  
Lucembursko: Meronem IV  
Malta: Meronem IV  
Nizozemsko: Meronem i.v.  
Norsko: Meronem  
Polsko: Meronem  
Portugalsko: Meronem  
Rumunsko: Meronem i.v.  
Slovensko: Meronem 500mg i.v.  
Slovinsko: Meronem  
Španělsko: Meronem I.V.  
Švédsko: Meronem  
Velká Británie: Meronem IV

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

## Rady/lékařské znalosti

Antibiotika se používají k léčbě infekcí vyvolaných bakteriemi. Nejsou účinná proti infekcím vyvolaným virem.

Někdy se stane, že bakteriální infekce není citlivá k léčbě antibiotikem. Jeden z nejčastějších důvodů je, že bakterie, která je příčinou infekce, je rezistentní k podávanému antibiotiku. Za těchto podmínek mohou bakterie přežívat, nebo se dokonce množit, i v přítomnosti antibiotika.

Bakterie mohou získat rezistenci mnoha způsoby. Pečlivé použití antibiotik může snižovat šanci bakterií, aby získali rezistenci.

Pokud Vám lékař předepíše antibiotikum, je určeno pouze k léčbě Vaší současné nemoci. Když budete věnovat pozornost následujícím radám, napomůže to prevenci vzniku rezistence u bakterií

1. Je důležité, abyste užíval(a) antibiotikum ve správné dávce, ve správný čas a po správnou dobu. Čtěte instrukce v příbalové informaci a pokud něčemu nerozumíte, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
2. Antibiotikum neužívejte, pokud nebylo předepsáno pro Vás. Antibiotikum byste měl(a) užívat pouze k léčbě infekce, pro kterou bylo předepsáno.
3. Neužívejte antibiotika, která byla předepsána jiným lidem, i když mají podobnou infekci jako Vy.
4. Antibiotika, která byla předepsána Vám, nedávejte nikomu jinému
5. Pokud Vám zbydou nějaká antibiotika po ukončení léčby, kterou Vám předepsal lékař, vraťte přebytečný lék do lékárny ke vhodné likvidaci.

**Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:**

### **Pokyny pro podání přípravku MERONEM sobě samému nebo někým jiným v domácím prostředí**

Někteří pacienti, rodiče a ošetřovatelé jsou vyškoleni k podání přípravku MERONEM v domácím prostředí.

**Varování – K podání tohoto léčiva Vám samotným nebo někomu jinému v domácím prostředí musíte být nejdříve vyškoleni lékařem nebo zdravotní sestrou.**

- Přípravek musí být smísen s kapalinou (rozpouštědlem). Lékař Vám řekne, jaké množství rozpouštědla použít.
- Použijte přípravek ihned po jeho přípravě. Chraňte jej před mrazem.

### **Jak připravit tento léčivý přípravek**

1. Umyjte si ruce a dobře je osušte. Připravte si čistou pracovní plochu.
2. Vyndejte lahvičku s přípravkem MERONEM z balení. Zkontrolujte datum použitelnosti přípravku. Zkontrolujte, zda je lahvička celá a neporušená.
3. Odstraňte barevný kryt a očistěte šedý pryžový uzávěr vatičkou namočenou v lihu. Necte pryžový uzávěr oschnout.
4. Nasad'te novou sterilní jehlu na novou sterilní stříkačku bez toho, že byste se dotýkali konců.
5. Natáhněte do stříkačky doporučené množství sterilní „Vody na injekci“. Množství kapaliny, které potřebujete je uvedeno v tabulce níže:

Dávka přípravku MERONEM	Množství „Vody na injekci“ potřebné k ředění
500 mg (milligramů)	10 ml (mililitrů)
1 g (gram)	20 ml

1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

**Poznámka:** Pokud je předepsaná dávka přípravku MERONEM větší než 1 g, budete potřebovat více než 1 lahvičku přípravku MERONEM. Celkový potřebný objem kapaliny můžete natáhnout do téže stříkačky.

6. Propíchněte jehlou na stříkačce šedou pryžovou zátku uprostřed a vymáčkněte doporučené množství „Vody na injekci“ do lahvičky nebo do lahviček přípravku MERONEM.
7. Vytáhněte jehlu z lahvičky a lahvičku dobře protřepejte po dobu asi 5 sekund, nebo až se veškerý prášek rozpustí. Otřete ještě jednou šedý pryžový uzávěr novou vatičkou namočenou do lihu a nechte uzávěr oschnout.
8. S pístem zcela zatlačeným do injekční stříkačky propíchněte jehlou znovu šedý pryžový uzávěr. Nyní musíte držet lahvičku i injekční stříkačku a obrátit lahvičku dnem vzhůru.
9. Držte stříkačku tak, aby byl konec jehly ponořen v roztoku, táhněte za píst a natáhněte veškerý roztok z lahvičky do stříkačky.
10. Vytáhněte jehlu a stříkačku z lahvičky a dejte prázdnou lahvičku stranou na bezpečné místo.
11. Držte stříkačku kolmo tak, aby jehla směřovala směrem vzhůru. Poklepejte na stříkačku tak, aby se veškeré bublinky dostaly nahoru.
12. Odstraňte veškerý vzduch mírným stlačením pístu dokud vzduch neunikne.
13. Pokud používáte MERONEM v domácím prostředí, zlikvidujte všechny použité jehly a trubičky vhodným způsobem. Pokud lékař rozhodne o ukončení Vaší léčby, naložte s veškerým nepoužitým léčivem vhodným způsobem.

### **Podání injekce**

Lék můžete podat buďto přes krátkou kanylu nebo venflon, nebo přes port nebo centrální linku.

#### **Podání přípravku MERONEM přes krátkou kanylu nebo venflon**

1. Sejměte jehlu ze stříkačky a uložte stranou do koše na ostré předměty
2. Otřete konec krátké kanyly nebo venflon vatou namočenou v lihu a nechte oschnout. Otevřete ústí kanyly a nasadte stříkačku.
3. Pomalu stlačujte píst stříkačky tak, aby se antibiotikum aplikovalo rovnoměrně po dobu asi 5 minut.
4. Jakmile skončíte s podáváním antibiotika a stříkačka je prázdná, vyndejte stříkačku a propláchněte ji tak, jak Vám poradil lékař nebo zdravotní sestra.
5. Uzavřete ústí kanyly a opatrně uložte stříkačku do koše na ostré předměty.

#### **Podání přípravku MERONEM přes port nebo centrální linku**

1. Odstraňte uzávěr portu nebo linky, očistěte ústí linky vatou namočenou v lihu a ponechte oschnout.
2. Nasadte injekční stříkačku a pomalu stlačujte píst stříkačky tak, aby se antibiotikum aplikovalo rovnoměrně po dobu asi 5 minut.



3. Jakmile skončíte s podáváním antibiotika, vyndejte stříkačku a propláchněte ji tak, jak Vám poradil lékař nebo zdravotní sestra.
4. Nasadte nový čistý uzávěr na centrální linku a opatrně uložte stříkačku do koše na ostré předměty.

**PŘÍLOHA IV**  
**PODMÍNKY UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, že držitelé rozhodnutí o registraci splní následující podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že provede četné kroky k zajištění kvality látky obsažené v přípravku a léčivého přípravku a předloží v daném časovém období údaje uvedené v prohlášení závazku. Pokud se budou údaje lišit, předloží RMS žádost o změnu.