

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),  
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20ml
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g /30ml
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgien	Meronem IV 500mg	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Belgien	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgien	Meronem IV 1g	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Bulgarien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Bulgarien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Cypern	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	MERONEM	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Cypern	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	MERONEM	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Tjekkiet	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	MERONEM	500 mg	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Tjekkiet	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	MERONEM	1 g	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	MERONEM	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danmark	MERONEM	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Estland	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Storbritannien	Meronem	500mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/10 ml
Estland	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Storbritannien	Meronem	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/20 ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Meronem 500mg	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Meronem 1g	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Frankrig	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Frankrig	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Frankrig	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Frankrig	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Tyskland	Meronem 500 mg	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/10 ml 5 mg/ ml
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Tyskland	Meronem 1000 mg	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/20 ml 5 mg/ ml
Grækenland	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grækenland	Meronem	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Grækenland	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grækenland	Meronem	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Ungarn	AstraZeneca Kft.- Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungarn	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Ungarn	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungarn	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Storbritannien	Meronem 500 mg stungulyfs-/ innrennslisstofn, lausn.	500mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Storbritannien	Meronem 1 g stungulyfs- /innrennslisstofn, lausn.	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Irland	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Irland	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg pulvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 1000 mg pulvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg pulvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	500 mg/2 ml (not marketed)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 250 mg pulvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	250 mg/5 ml (not marketed)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg pulvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/10 ml (not marketed)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 1000 mg pulvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/20 ml (not marketed)

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	250 mg/100 ml (not marketed)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/100 ml (not marketed)
Italien	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italien	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1 g/100 ml (not marketed)
Letland	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem 500mg	500mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Letland	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem 1g	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Litauen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem IV	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/10 ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Litauen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem IV	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/20 ml
Luxemborg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgien	Meronem IV 500mg	500mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Luxemborg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgien	Meronem IV 1g	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holland	Meronem i.v.	250 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	In the process of being cancelled
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holland	Meronem i.v.	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml



<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Holland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holland	Meronem i.v.	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Norge	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norge	Meronem	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Norge	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norge	Meronem	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Polen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Polen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	500 mg/2 ml (not marketed)

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Pulver til infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Rumænien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Rumænien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem i.v. 1g	1g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Slovakiet	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Storbritannien	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Slovenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Storbritannien	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	50 mg/ ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Slovenien	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Storbritannien	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	50 mg/ml
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Meronem I.V., 500	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml
Spanien	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spanien	Meronem I.V., 1000	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml
Sverige	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Sverige	Meronem	500 mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/10 ml til injektion eller variabel koncentration til infusion
Sverige	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Sverige	Meronem	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/20 ml til injektion eller variabel koncentration til infusion
Storbritannien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem IV 500mg	500mg	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	500 mg/20 ml

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Storbritannien	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Storbritannien	Meronem IV 1g	1 g	Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	1g/30 ml

## **BILAG II**

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF  
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF MERONEM OG TILSVARENDE NAVNE (SE BILAG I)

Meropenem er medlem af beta-lactam-gruppen af antibakterielle midler og hører til gruppen carbapenemer. Det omfatter et bredt spektrum af *in vitro* antibakteriel aktivitet mod grampositive og gramnegative, aerobe og anaerobe patogener, herunder bredspektret betalactamase (ESBL) og AMP<sup>C</sup>-kromosombetalactamase, som producerer *Enterobacteriaceae*. Det hæmmer bakteriens vægssyntese ligesom andre betalactam-antibiotika, men er resistent over for nedbrydning af betalactamaser eller cephalosporinaser.

CHMP bemærkede, at omfanget af denne harmonisering af produktresuméet omfatter to styrker (500 mg og 1g) af den unikke intravenøse lægemiddelform.

CHMP har vurderet en række områder, hvor der fandtes uoverensstemmelser i produktinformationen for meropenem, og en revideret produktinformation (PI) blev vedtaget. Følgende hovedområder skulle harmoniseres:

- Kvalitetsaspekter

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte en harmonisering af modul 3. Det aktive stof meropenetrihydrat fremstilles af to producenter. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japan) var den oprindelige producent, og ACS Dobfar SpA (Milano / Italien) er en alternativ producent af både mellemproduktet HECA, og det rene, sterile stof meropenetrihydrat. Sidstnævnte producent er også godkendt i de fleste medlemsstater og er derfor ligeledes nævnt i den harmoniserede dokumentation.

De fremlagte oplysninger afspejler det, der på nuværende tidspunkt er godkendt for Dainippon Sumitomo Pharma og for ACS Dobfar SpA og omfatter yderligere oplysninger og de forandringer, der til dato har fundet sted.

De oplysninger, der er indsendt i kvalitetsmodulet vedrørende produkternes stabilitet, udfyldes med de nyeste handelsdata, som underbygger opbevaringstiden på 4 år, når lægemidlerne opbevares ved op til 30 °C.

Afsnittene i produktresuméet, der vedrører kvalitetsaspekterne i dossieret, især afsnit 6.3 og 6.4, blev også harmoniseret. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har påtaget sig at indsende yderligere data inden for den fastlagte tidsramme, som er angivet i deres tilsagnsbrev af 23. juli 2009.

- Aspekter vedrørende sikkerhed og effekt

#### Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer

##### **Pneumoni, inklusive samfundserhvervet pneumoni og nosokomial pneumoni**

Det kliniske program, som er indsendt på tidspunktet for den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, beskrev 6 kliniske undersøgelser med ca. 1200 patienter, hvoraf ca. 650 blev behandlet med meropenem. Til disse undersøgelser blev der rekrutteret patienter med LRTI, hvilket var relevant på det tidspunkt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen leverede en oversigt over de patogener, der er relevante for LRTI, herunder sammenfattede MIC-data for de almindelige isolerede LRTI-patogener.

Selv om det er anerkendt, at ikke alle patienter med samfundserhvervet pneumoni (CAP: Community-acquired pneumonia) behøver behandling med en carbapenem, fremførte indehaveren af markedsførings-tilladelsen, at begrænsning af indikationen til svære tilfælde alene ikke er påkrævet, da sværhedsgraden allerede er underforstået gennem produktets indgivelsesvej og andre aspekter i

etiketteringen. I betragtning af alle disse oplysninger vurderede CHMP, at det ikke var nogen tvingende nødvendighed at kvalificere den samfundserhvervede pneumoni, da det ikke forventes, at en læge ville gribe til anvendelsen af et intravenøst middel til behandling af mild samfundserhvervet pneumoni.

I betragtning af de tilsigtede patogener og disse infektioners potentielle sværhedsgrad, de seneste kliniske undersøgelser, klinisk praksis, den nuværende mikrobiologiske sammenhæng, internationale og nationale vejledninger og i betragtning af antibiotikas nytteværdi kan meropenem derimod betragtes som en passende antibakteriel behandling af hospitalserhvervet pneumoni (HAP: hospital acquired pneumonia). Selv om bakteriologien i nosokomial pneumoni ligner bakteriologien i ventilatorassocieret pneumoni (VAP: ventilator-associated pneumonia), er der tilstrækkelig stor forskel på sværhedsgraden af patienternes almene tilstand og behandlingsresultatet til at overveje, om effekten på VAP ikke kan ekstrapoleres fra effekten på nosokomial pneumoni. Desuden er meropenem ikke blevet formelt vurderet i en klinisk undersøgelse med VAP. CHMP accepterede derfor, at der er tilstrækkelig stor forskel på sværhedsgraden af patienternes almene tilstand og behandlingsresultatet til at forhindre ekstrapoleringen af effekten på VAP fra effekten på hospitalserhvervet pneumoni.

CHMP vedtog endelig følgende indikation:

### ***Pneumoni, herunder samfundserhvervet pneumoni og nosokomial pneumoni***

Det bør også noteres, at vurderingerne for pneumoni er de samme for voksne som for børn. Med hensyn til den pædiatriske population er CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i at nævne "3 måneder" som den nederste aldersgrænse, men vurderer, at muligheden for at behandle børn under 3 måneder, herunder nyfødte, bør fastholdes.

### **Bronkopulmonære infektioner ved cystisk fibrose (CF)**

Det kliniske program, der er indsendt på tidspunktet for den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, beskrev 1 klinisk undersøgelse med 40 patienter, hvoraf 27 blev behandlet med meropenem. Data fra dette og en yderligere undersøgelse med 122 patienter (hvoraf 70 fik meropenem kombineret med tobramycin), som blev gennemført siden den første registrering, viser, at meropenem er effektiv i behandlingen af LRTI til patienter med CF, og at effekten ligner effekten af ceftazidim alene eller kombineret med tobramycin. De sammenfattede MIC-data for de almindelige lungepatogener hos patienter med isoleret CF fra to undersøgelser blev også fremlagt.

I lyset af nyeste følsomhedsdata for europæiske isolater fra forskellige overvågningsprogrammer og de kliniske data foreslår AstraZeneca, at *P. aeruginosa* og *Burkholderia cepacia* bliver listet under arter, der kan være resistente over for meropenem. Selv om andre lægemidler faktisk har aktivitet mod *P. aeruginosa*, foretrækker specialisterne at have et udvalg af lægemidler til at afhjælpe problemer med midlertidige reduktioner i følsomhed (dvs. antibiotiske cyklusser), allergi eller andre intolerancer. De fleste specialister ville anbefale at bruge kombinationer af antibiotika til at behandle patienter med CF, herunder kombinationer, der indgives intravenøst, peroralt eller ved inhalation. Indehaveren af markedsføringstilladelsen drøftede tegn på gavnlige virkninger med Meronem udledt af undersøgelser, nationale og internationale navngivne patientdata/data med særlig udleveringstilladelse og sammenlignende undersøgelser. Alternative behandlinger blev også drøftet. Forbedring i lungefunktionen efter en akut pulmonær forværring ved CF er af betydning for patientens livskvalitet og overlevelse, da lungefunktionen er den bedste forudsigtelse for dødelighed. Derfor er forbedring i lungefunktionen den nøglefordel, der skal udledes af behandlingen med meropenem. Tilstrækkelige kliniske undersøgelsesdata til at gennemføre en pålidelig fordelsvurdering er sparsomme for CF, men to nylige undersøgelser til vurdering af meropenem kombineret med tobramycin blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvoraf én stadig er et af de største undersøgelser, der er blevet gennemført for CF. En forbedring i lungefunktionen fremgår også tydeligt af to programmer med særlig udleveringstilladelse vedrørende CF-patienter, der er blevet behandlet med meropenem, og som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt til drøftelse.

Sikkerheden ved Meronem til CF udledt af undersøgelser, nationale og internationale navngivne patientdata/data med særlig udleveringstilladelse og sammenlignende undersøgelser mellem meropenem og tobramycin eller ceftazidim blev også drøftet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemsøgte også patientsikkerhedsdatabasen efter tilfælde med en sygejournal med CF. I alt 484 hændelser blev identificeret i 273 tilfælde, som blev opsummeret og drøftet af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke modtaget nogen rapporter om uønskede hændelser forbundet med inhaleret eller forstøvet meropenem. På grundlag af de drøftede data konkluderede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at den sikkerhedsprofil, der er rapporteret for patientpopulationen med CF, ligner den, der er rapporteret generelt, og at meropenem er veltolereret. Kvalme og ændringer i test af leverfunktionen er blandt de mest almindelige risici, og disse resultater var reversible ved seponering.

CHMP vurderede, at argumenterne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen var tilfredsstillende, og vedtog, at den særlige omtale af cystisk fibrose i indikationspunktet bør placeres lige under nedre luftvejsinfektioner:

### ***Bronkopulmonære infektioner ved cystisk fibrose***

Med hensyn til den pædiatriske population var CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i at nævne "3 måneder" som den nederste aldersgrænse, men vurderede, at muligheden for at behandle børn under 3 måneder, inklusive nyfødte, burde fastholdes.

### **Komplicerede urinvejsinfektioner (cUTI)**

Til dato er der blevet gennemført 7 AstraZeneca (AZ) sponsorerede undersøgelser med urinvejsinfektioner. Alle disse undersøgelser (1 hovedundersøgelse og 6 understøttende) er tidligere blevet indsendt i den originale ansøgning om markedsføringstilladelse. Til AZ-undersøgelserne blev komplicerede urinvejsinfektioner forbundet med strukturelle og/eller funktionelle abnormaliteter såsom prostatisk hypertrofi, hydronefrose, neurogenisk blære, vesico-uretal reflux, forsnævring, nyresten, tumor, øvre urinvejsinfektion eller prolaps, fast indlagt urinkateter eller samtidig urologisk diagnostisk eller kirurgisk procedure. De sammenfattede MIC-data blev også inkluderet.

Carbapenemers egnethed, herunder meropenem til urinvejsinfektioner, understøttes af kliniske undersøgelser og klinisk erfaring. Klinisk vejledning anbefaler penemer til komplicerede urinvejsinfektioner uden forskel mellem lægemidler vedrørende effekt og sikkerhed. I betragtning af den viden, der er til rådighed om den farmakologiske gruppe af penemer, den nuværende mikrobiologiske kontekst, den kliniske praksis og de kliniske anbefalinger, det medicinske behov for penemer i visse situationer og i betragtning af, at meropenem kun bør bruges til svære bakterieinfektioner, der mistænkes for eller skyldes patogener, der er resistente over for andre beta-lactamer og er modtagelige over for meropenem, vurderede CHMP som følge heraf, at følgende ordlyd vedrørende meropenem i produktresuméet var acceptabel:

### ***Komplicerede urinvejsinfektioner***

Det bør noteres, at overvejelserne for komplicerede urinvejsinfektioner er de samme for voksne som for børn. Med hensyn til den pædiatriske population var CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i at nævne "3 måneder" som den nederste aldersgrænse, men vurderede, at muligheden for at behandle børn under 3 måneder, inklusive nyfødte, burde fastholdes.

### **Komplicerede intraabdominale infektioner**

Det kliniske program, som blev indsendt på tidspunktet for den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, beskrev 5 kliniske undersøgelser med ca. 1150 patienter med IAI, hvoraf ca. 580 blev behandlet med meropenem. Siden den originale ansøgning om markedsføringstilladelse er yderligere 5 kliniske undersøgelser blevet gennemført med ca. 650 patienter (data vedrørende antal patienter, der blev behandlet med meropenem, er ikke til rådighed). Indehaveren af markedsføringstilladelsen oplyste også de patogener, der er relevante for IAI, herunder de



sammenfattede MIC-data for de almindelige IAI-patogener, der er isoleret fra de kliniske undersøgelser.

CHMP vurderede, at den foreslåede indikation til komplicerede IAI'er er i overensstemmelse med den kliniske dokumentation og den kliniske erfaring, der er indhentet på området. Meropenem er nævnt i terapeutiske vejledninger som et anbefalet lægemiddel, og indikationen "Intraabdominale infektioner" er godkendt i alle 29 europæiske lande. CHMP vedtog derfor, at ordlyden i den terapeutiske indikation var passende som følger:

### ***Komplicerede intraabdominale infektioner***

Overvejelserne for IAI er de samme for voksne som for børn. Med hensyn til den pædiatriske population var CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i at nævne "3 måneder" som den nederste aldersgrænse, men vurderede, at muligheden for at behandle børn under 3 måneder, inklusive nyfødte, burde fastholdes.

### **Intra- og post-partum-infektioner**

Det kliniske program, som er indsendt på tidspunktet for den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, beskrev 1 klinisk undersøgelse med ca. 500 patienter med obstetriske og gynækologiske infektioner, hvoraf ca. 250 blev behandlet med meropenem. Data fra denne undersøgelse viste, at meropenem var yderst effektiv i behandlingen af bakterielle gynækologiske infektioner. Den kliniske og bakteriologiske effekt af meropenem som monoterapi lignede kombinationsbehandlingen med clindamycin plus gentamicin. De sammenfattede MIC-data for de almindelige gynækologiske patogener, som er isoleret fra den kliniske undersøgelse, der blev præsenteret i den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, fremlægges.

CHMP vurderede, at det ville være kunstigt at lægge vægt på nogle sub-gynækologiske infektioner, da påvisningsniveauet var begrænset generelt for gynækologiske infektioner og især ved nærmere undersøgelse af underindikationer som episiotomi, endometritis. Derfor vurderede CHMP, at det var mere passende at gruppere disse underindikationer under generelle termer og vedtog derfor følgende indikation:

### ***Intra- og post-partum-infektioner***

Det blev bemærket, at denne indikation var påstået for voksne og børn, men ingen pædiatrisk doseringsanbefaling blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, men dette er accepteret i betragtning af de hævdede gynækologiske infektioner.

### **Komplicerede infektioner i hud og blødt væv (cSSSI)**

Det kliniske program, som blev indsendt på tidspunktet for den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, beskrev 6 kliniske undersøgelser med ca. 950 patienter med SSSI, hvoraf ca. 470 blev behandlet med meropenem. Siden den originale ansøgning om markedsføringstilladelse er yderligere 2 kliniske undersøgelser blevet gennemført med ca. 1050 patienter, hvoraf ca. 520 patienter fik meropenem.

CHMP vurderede, at den kliniske dokumentation, som blev indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, ikke i nævneværdig grad bidrog til vurderingen, da undersøgelserne omfatter en blanding af brede kutane infektioner uden nogen pålidelig dokumentation for svær cellulitis, som ikke er helt relevant i betragtning af interessen i penemer. Interessen i at bruge carbapenemer, herunder meropenem til cSSSI, understøttes nu af klinisk erfaring. I betragtning af den mikrobiologiske aktivitet af penemer, den nuværende mikrobiologiske kontekst, den kliniske praksis, det medicinske behov for penemer i visse situationer og det faktum, at meropenem kun bør bruges til svære bakterieinfektioner, der mistænkes for eller skyldes patogener, der er resistente over for andre beta-lactamer og modtagelige over for meropenem, vurderede CHMP som følge heraf, at følgende indikation var acceptabel:

### ***Komplicerede infektioner i hud og blødt væv***

Det blev noteret, at overvejelserne for cSSSI er de samme for voksne som for børn. Med hensyn til den pædiatriske population var CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i at nævne "3 måneder" som den nederste aldersgrænse, men vurderede, at muligheden for at behandle børn under 3 måneder, inklusive nyfødte, burde fastholdes.

### **Akut bakteriel meningitis**

Det kliniske program, der blev indsendt på tidspunktet for den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, beskriver 4 kliniske undersøgelser med ca. 220 patienter med meningitisinfektioner, hvoraf ca. 120 blev behandlet med meropenem. Data fra disse undersøgelser viste, at meropenem var effektiv i behandlingen af bakteriel meningitis og havde en lignende effekt som cefotaxim/ceftriaxone. De sammenfattede MIC-data for de almindelige meningitispatogener, der er isoleret fra de kliniske undersøgelser, blev fremlagt i den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse.

Undersøgelse 3591IL/0065 og 3591IL/0022 omfattede kun pædiatriske patienter, men undersøgelse 3591IL/0020 og 3591IL/0021 omfattede både pædiatriske og voksne patienter. Meropenems tilstrækkelighed til at behandle akut bakteriel meningitis hos voksne er baseret på den vurdering af voksne, der henvises til ovenfor, foruden en ekstrapolering af effekten fra den meget større gruppe børn med meningitis, som også blev vurderet. Ekstrapoleringen betragtes som gyldig, fordi patofysiologien i meningitis og dets bakterielle ætiologi er stort set de samme hos voksne og børn, med viden om dosisforholdet mellem voksne og børn (40 mg/kg til børn svarer til en 2 g enkeltdosis til voksne).

Ikke desto mindre trods de utilstrækkelige kliniske data bør man ikke se bort fra den afgørende interesse i dette lægemiddel, især til resistente gramnegative stammer, der producerer bredspektret beta-lactamase. Anvendelsen af meropenem til meningitis overvejes nu, og dette understøttes af klinisk erfaring og anerkendes i de terapeutiske vejledninger. I betragtning af meropenems mikrobiologiske aktivitet, den nuværende mikrobiologiske kontekst, den kliniske praksis, det medicinske behov for penemer i visse situationer og det faktum, at meropenem kun bør bruges til svære bakterieinfektioner, der mistænkes for eller skyldes patogener, som er resistente over for andre beta-lactamer og modtagelige over for meropenem, vurderede CHMP som følge heraf, at indikationen "akut bakteriel meningitis" var acceptabel:

Med hensyn til den pædiatriske population var CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i at nævne "3 måneder" som den nederste aldersgrænse, men vurderede, at muligheden for at behandle børn under 3 måneder, inklusive nyfødte, burde fastholdes. CHMP vurderede, at selv om påvisningsniveauet var mere begrænset for voksne end for børn, er meropenem en tilstrækkelig valgmulighed til også at behandle voksne tilfælde af akut meningitis.

Følgende ordlyd blev derfor vedtaget af CHMP:

### ***Akut bakteriel meningitis***

#### **Behandling af febrile neutropeniske patienter**

Det kliniske program, som er indsendt på tidspunktet for den originale ansøgning om markedsføringstilladelse, beskrev 2 kliniske undersøgelser med ca. 470 patienter, hvoraf ca. 230 blev behandlet med meropenem.

CHMP bemærkede, at indikationen for neutropeni på nuværende tidspunkt er godkendt i de fleste medlemsstater. Interessen i at bruge meropenem som en empirisk behandling af febril neutropeni understøttes af den kliniske erfaring og anerkendes i de terapeutiske vejledninger. I betragtning af de bakterier, der er involveret i situationen, den nuværende mikrobiologiske kontekst, den kliniske

praksis, det medicinske behov for penemer i nogle tilfælde og det faktum, at meropenem kun er beregnet til svære bakterieinfektioner, der mistænkes for eller skyldes patogener, som er resistente over for andre beta-lactamer og modtagelige over for meropenem, vurderede CHMP som følge deraf, at indikationen til *behandling af febril neutropeni* kunne accepteres.

Det blev noteret, at overvejelserne er de samme for voksne som for børn. Med hensyn til den pædiatriske population var CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i at nævne "3 måneder" som den nederste aldersgrænse, men vurderede, at muligheden for at behandle børn under 3 måneder, inklusive nyfødte, burde fastholdes.

CHMP vedtog følgende harmoniserede indikation:

***Meronem kan anvendes til behandling af neutropeniske patients med feber, der formodes at skyldes en bakterieinfektion***

Fra et konceptperspektiv kan kombinationer af antibakterielle midler fra forskellige grupper dække uforudsete patogener, forbedre dækningen for antibiotika-resistente patogener som *P. aeruginosa*, forhindre eller reducere antibiotikaresistens og opnå bedre kliniske og bakteriologiske resultater. Dette kan også hjælpe med at reducere resistensen ved at reducere horisontal overførsel af utilstrækkeligt behandlede infektioner på grund af antibiotika-resistente patogener. Beslutningen om at anvende meropenem som en del af et kombinationsregime tages af professionelt sundhedspersonale under overvejelse af individuelle patientkarakteristika, hvilken infektion der behandles, den dominerende lokale bakterieflora og dennes modtagelighedsprofil over for antibiotika.

Sikkerhedsprofilen er primært baseret på kliniske monoterapiundersøgelser, og der er kun et lille antal af rapporter efter markedsføringen om uønskede hændelser hos patienter, der fik biterapi; derfor ville det ikke være muligt at ekstrapolere fra disse.

CHMP vurderede, at der ikke var noget tvingende behov for en specifik erklæring om kombinationsstrategier i produktresuméet, da den kliniske praksis vejledes af officiel vejledning, som henvist til i afsnit 4.1 i produktresuméet:

***Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.***

**Afsnit 4.2 – Dosering og indgivelsesmåde**

CHMP harmoniserede således doseringen for både voksne og unge samt børn med en kropsvægt på over 50 kg til 500 mg eller 1 g (indgives hver 8. time) og for børn fra 3 måneder (og derunder) op til 11 år og op til 50 kg kropsvægt en dosis på 10 eller 20 mg/kg (indgives hver 8. time) til følgende indikationer:

- Pneumoni, herunder samfundserhvervet pneumoni og nosokomial pneumoni
- Komplicerede urinvejsinfektioner
- Komplicerede intraabdominale infektioner
- Intra- og post-partum-infektioner (kun til voksne)
- Komplicerede infektioner i hud og blødt væv

Med hensyn til ovennævnte indikationer havde CHMP den holdning, at doseringen i betragtning af lægemidlets sikkerhedsprofil ikke bør overskride 1g i intravenøs bolus til voksne og 20 mg/kg intravenøs bolus til børn. CHMP vedtog at føje følgende udtalelse til afsnit 4.2 i produktresuméet:

***Begrænsede sikkerhedsdata er til rådighed til at understøtte den 2 g intravenøse bolus eller den tilsvarende pædiatriske 40 mg/kg bolus***

Til bronkopulmonære infektioner ved cystisk fibrose vedtog CHMP forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om et doseringsregime inklusive doseringen på 2g/8t til voksne og unge samt børn med en kropsvægt på over 50 kg og 40 mg/kg hver 8. time til børn fra 3 måneder (og derunder) op til 11 år og op til 50 kg kropsvægt, da der specifikt anmodes om højere doser til

behandling af infektioner, som skyldes *Acinetobacter* eller *P.aeruginosa*. Lavere doser til behandling af sådanne infektioner skal undgås på grund af risikoen for suboptimale koncentrationer.

Til indikationen akut bakteriel meningitis vedtog CHMP forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende dosisregimet inklusive udelukkende højere doser på 2 g til indgivelse hver 8. time til både voksne og unge samt børn med en kropsvægt på over 50 kg. Til børn fra 3 måneder (og derunder) og op til 11 år og børn med en kropsvægt på op til 50 kg blev en dosis på 40 mg/kg indgivet hver 8. time vedtaget.

For alle indikationer blev det vurderet, at en dosisjustering ikke var nødvendig til patienter med leverinsufficiens og til ældre mennesker med normal nyrefunktion eller kreatininclearance-værdier over 50ml/min, for alle indikationer. Vedrørende doseringen til ældre mennesker vurderede CHMP, at en alder over 65 år *i sig selv* ikke udgør et problem for indgivelse af lægemidlet, medmindre patientens kliniske status og nyrefunktion er betydeligt ændret.

Med hensyn til doseringsplanen for voksne med nedsat nyrefunktion meddelte indehaveren af markedsføringstilladelsen, at dosisjusteringer til den øvre grænse fra 1 g til 2 g ikke var blevet undersøgt, men anvendes i vid udstrækning i klinisk praksis.

Anbefalingerne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om indgivelse i løbet af 15 til 30 minutter er baseret på doseringsanbefalinger, som bruges i de effektivitetsundersøgelser, der gennemføres for at understøtte registreringen af meropenem.

#### **Afsnit 4.3 - Kontraindikationer**

CHMP var enig i følgende information, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har føjet til afsnit 4.3 i produktresuméet om overfølsomhed over for ethvert andet carbapenem antibakterielt middel og svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for enhver anden type af et beta-lactam antibakterielt middel (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

*Overfølsomhed over for ethvert andet carbapenem antibakterielt middel.  
Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for enhver anden type beta-lactam antibakterielt middel (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).*

#### **Afsnit 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

CHMP bemærkede, at sikkerhedsprofilen for meropenem er velkendt, og at overfølsomhed, herunder alvorlige reaktioner, vurderes som typiske for carbapenem-gruppen. I betragtning af dette blev afsnit 4.4 revideret med ændringer af afsnittene om overfølsomhed og det gastrointestinale system.

CHMP foreslog at fastholde informationen om kramper og leverreaktioner, da et sådant udsagn garanterer, at behandlerne bliver opmærksomme på behovet for forsigtig brug af meropenem i betragtning af begge uønskede hændelser.

CHMP vurderede, at den information, der var indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, var utilstrækkelig og ikke overbevisende nok til at tillade, at monitoreringen af behandlingen blev slettet på grund af levertoksicitet.

#### **Afsnit 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

CHMP vurderede, at samtidig indgift af probenecid og meropenem ikke forventes at have kliniske konsekvenser i betragtning af den begrænsede stigning. CHMP vedtog, at valproinsyre bør undgås under behandling med Meronem. Endelig med henblik på den potentielle interaktion med antikoagulantia fastholder CHMP den holdning, at virkningerne af perorale antikoagulantia kan forhøjes, når midlet anvendes sammen med antibiotika.

#### **Afsnit 4.6 - Graviditet og amning**

CHMP vedtog den opdaterede harmoniserede ordlyd, som blev foreslået til emnerne graviditet og amning i afsnit 4.6, der var på linje med ‘Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation (EMA/CHMP/203927/2005, July 2008)’ (Vejledning i risikovurdering af medicinalprodukter på human reproduktion og amning (EMA/CHMP/203927/2005, juli 2008))

#### **Afsnit 4.7 - Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ingen data til rådighed, men det forventes ikke, at Meronem vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

CHMP vedtog den formulering, der var foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

#### **Afsnit 4.8 - Bivirkninger**

CHMP bemærkede, at der i data fra undersøgelser, leveret af indehaveren af markedsføringstilladelsen, var der indberettet nogle få tilfælde af kramper i forbindelse med meropenem. Da denne reaktion vurderes som relevant for carbapenem-gruppen, og da en formulering er blevet nævnt i afsnit 4.4 i produktresuméet om andre carbapenemer, vedtog CHMP således følgende udtalelse i afsnit 4.4 i produktresuméet om Meronem:

*Krampeanfald er sjældent blevet rapporteret under behandlingen med carbapenemer, herunder meropenem (se afsnit 4.8).*

Derfor vedtog CHMP, at de to bivirkninger “øget blodkreatinin” og “øget urinstof i blodet” bør inkluderes i det harmoniserede produktresumé for Meronem som ‘ikke almindelige bivirkninger’.

#### **Afsnit 4.9 – Overdosering**

CHMP vedtog, at tilsigtet overdosering med Meronem er usandsynlig, selv om utilsigtet overdosering kan finde sted, især til patienter med nedsat nyrefunktion. Til individer med normal nyrefunktion sker der en hurtig elimination via nyrerne. Hæmodialyse fjerner Meronem og dets metabolit.

#### **Afsnit 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber**

CHMP bemærkede, at EU-landene ikke selv vurderer, at CLSI-breakpoints er påkrævede foruden EUCAST-breakpoints. CHMP vurderede derfor enstemmigt, at der ikke er plads til CLSI, så snart EUCAST-breakpoints er til rådighed. Som følge deraf blev CLSI-afsnittet slettet, og kun EUCAST-information blev specificeret til dette harmoniserede EU-produktresumé.

Der blev også gennemført revisioner af tabellen vedrørende antibakterielt spektrum.

Endelig blev “Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem” og “Medfødt resistente organismer” revideret.

#### **Afsnit 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber**

CHMP noterede forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til dette afsnit, og vurderede, at det var acceptabelt. Især underafsnittet, som specifikt omhandlede nyfødte børn, blev værdsat. CHMP vedtog en harmoniseret tekst for dette afsnit.

#### **Afsnit 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata**

CHMP vurderede, at meropenem har en forholdsvis lav akut toksicitet, selv om effekter på nyrerne blev set hos mus ved 2200 mg/kg, hunde ved 2000 mg/kg og aber ved 500 mg/kg. CHMP vedtog de yderligere ændringer i dette afsnit af produktresuméet og nævnte virkningerne på nyrerne hos mus, hunde og aber.

Yderligere ændringer, som omhandlede virkningerne på CNS hos gnavere, blev også føjet til afsnit 5.3 i produktresuméet.

### **Afsnit 6.1 – Hjælpstoffer**

På grundlag af de indsendte kvalitetsdata vedtog CHMP, at vandfri natriumkarbonat er den eneste inaktive ingrediens i produktet. Det blev tilføjet, at det hjælper til opløsningen af lægemiddelmassen ved at øge pH i opløsningen over pKa-værdien i carboxyl-gruppen af meropenem.

### **Afsnit 6.2 – Uforligeligheder**

På grundlag af de indsendte kvalitetsdata vedtog CHMP, at dette præparat ikke må blandes med andre præparater med undtagelse af dem, som er nævnt i afsnit 6.6.

### **Afsnit 6.3 – Opbevaringstid**

De data, der er indsendt i kvalitetsmodulet vedrørende produkternes stabilitet, udfyldes med de nyeste kommercielle data, som underbygger opbevaringstiden på 4 år, når produkterne opbevares ved op til 30 °C. CHMP vedtog, at der bør være en ”øjeblikkelig anvendelse” af rekonstituerede opløsninger, især da nedbrydningen af glukose 5 % sker meget hurtigt. Derfor står der i afsnit 6.3 i produktresuméet, at rekonstituerede opløsninger skal anvendes inden for 1 time (dette omfatter forberedelsen af den rekonstituerede opløsning og varigheden af en intravenøs injektion eller infusion af den rekonstituerede opløsning).

### **Afsnit 6.4 – Særlige opbevaringsforhold**

På grundlag af de indsendte kvalitetsdata konkluderede CHMP, at produktet ikke bør opbevares ved over 30 °C, og at den rekonstituerede opløsning ikke bør nedfryses.

### **Afsnit 6.5 – Emballagetyper og pakningsstørrelser**

På grundlag af de indsendte kvalitetsdata reviderede CHMP teksten i dette afsnit og angav, at præparatet leveres i pakkestørrelser på 1 eller 10 hætteglas, og at ikke alle pakkestørrelser må markedsføres.

### **Afsnit 6.6 – Regler for destruktion og anden håndtering**

På grundlag af de indsendte kvalitetsdata konkluderede CHMP, at meropenem til brug for intravenøs bolusinjektion bør konstitueres med sterilt vand til injektion, samt at til intravenøs infusion kan hætteglas med meropenem direkte konstitueres med 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoseopløsninger til infusion.

## **BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse,

har CHMP anbefalet ændringen af markedsføringstilladelsen(-tilladelserne), hvortil produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III for Meronem og tilsvarende navne (se bilag I). Betingelserne for markedsføringstilladelsen fremgår af bilag IV.

**BILAG III**  
**PRODUKTRESUME,**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

**Bemærk: Produktresumé, etikettering og indlægsseddel herunder er den gældende version på tidspunktet for Kommissionens beslutning.**

**Efter Kommissionens beslutning vil medlemslandenes kompetente myndigheder, i overensstemmelse med referencelandet, opdatere produktinformationen som påkrævet. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel herunder repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den gældende tekst.**



## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 500 mg pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.  
Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 1 g pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 500 mg

Hvert hætteglas indeholder meropenetrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 1 g

Hvert hætteglas indeholder meropenetrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

Hjælpestoffer:

Hvert hætteglas med 500 mg indeholder 104 mg natriumcarbonat, som svarer til cirka 2,0 mmol (mEq) natrium (cirka 45 mg).

Hvert hætteglas med 1 g indeholder 208 mg natriumcarbonat, som svarer til cirka 4,0 mmol (mEq) natrium (cirka 90 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.

Et hvidt til lysegult pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Meronem er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn over 3 måneder (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Pneumoni, inklusive pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomial pneumoni.
- Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose
- Komplicerede urinvejsinfektioner
- Komplicerede intraabdominale infektioner
- Intra- og postpartum infektioner
- Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
- Akut bakteriel meningit

Meronem kan anvendes til håndteringen af patienter med neutropeni og feber, som mistænkes at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Tabellerne nedenfor foreskriver generelle doseringsanbefalinger.

Infektionstypen, dens sværhedsgrad og det kliniske respons skal tages i betragtning, når meropenem-dosis og behandlingsvarighed fastsættes.

Ved behandling af visse infektionstyper, såsom nosokomielle infektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter* spp., kan en dosis på op til 2 g tre gange dagligt til voksne og unge, og en dosis på op til 40 mg/kg tre gange dagligt til børn være særlig hensigtsmæssig.

Ved behandling af patienter med nyreinsufficiens er yderligere overvejelser angående dosis nødvendige (se yderligere nedenfor).

#### Voksne og unge

Infektion	Dosis som skal administreres hver 8. time
Pneumoni, inklusive pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomial pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose	2 g
Komplicerede urinvejsinfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerede intraabdominale infektioner	500 mg eller 1 g
Intra- og postpartum infektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner	500 mg eller 1 g
Akut bakteriel meningit	2 g
Patienter med neutropeni og feber	1 g

Meropenem give sædvanligvis som intravenøs infusion i løbet af cirka 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6).

Alternativt kan doser op til 1 g gives som intravenøs bolusinjektion i løbet af cirka 5 minutter. Der er kun begrænsede sikkerhedsdata, som understøtter administrationen af en dosis på 2 g til voksne som intravenøs bolusinjektion.

#### Nedsat nyrefunktion

Dosis til voksne og unge skal justeres, når kreatinin-clearance er mindre end 51 ml/min, som vist nedenfor. Der er kun begrænsede data, som understøtter brug af disse dosisjusteringer for en dosisenhed på 2 g.

Kreatinin-clearance (ml/min)	Dosis (baseret på dosisenheder i området 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabellen ovenfor)	Frekvens
26-50	En dosisenhed	Hver 12. time
10-25	En halv dosisenhed	Hver 12. time
<10	En halv dosisenhed	Hver 12. time

Meropenem fjernes ved hæmodialyse og hæmofiltration. Den fornødne dosis bør administreres efter en afsluttet hæmodialyse.

Dosisanbefalinger er ikke fastlagt for patienter, som får peritoneal dialyse.

#### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### Dosis til ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre med normal nyrefunktion eller kreatinin-clearance over 50 ml/min.

## Pædiatrisk population

### *Børn under 3 måneder*

Sikkerhed og virkning af meropenem er ikke fastlagt hos børn under 3 måneder, og det optimale dosisregime er ikke identificeret. Begrænsede farmakokinetiske data antyder dog, at 20 mg/kg hver 8. time vil være passende (se pkt. 5.2).

### *Børn fra 3 måneder til 11 år og med en kropsvægt op til 50 kg*

Det anbefalede dosisregime vises i tabellen nedenfor:

Infektion	Dosis som skal administreres hver 8. time
Pneumoni, inklusive pneumoni erhvervet uden for sygehus og nosokomial pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonale infektioner i forbindelse med cystisk fibrose	40 mg/kg
Komplicerede urinvejsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerede intraabdominale infektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriel meningit	40 mg/kg
Patienter med neutropeni og feber	20 mg/kg

### *Børn der vejer over 50 kg*

Voksendosis skal administreres.

Der er ingen erfaring med børn med nedsat nyrefunktion.

Meropenem gives sædvanligvis som intravenøs infusion over cirka 15-30 minutter (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6). Alternativt kan doser op til 20 mg/kg gives som intravenøs bolusinjektion i løbet af cirka 5 minutter. Der er kun begrænsede sikkerhedsdata, der understøtter administrationen af en dosis på 40 mg/kg til børn som intravenøs bolusinjektion.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Overfølsomhed over for andre carbapenemantibiotika.

Svær overfølsomhed (fx anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) i forbindelse med andre betalaktamantibiotika (fx penicilliner eller cefalosporiner).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Valg af meropenem til behandling af individuelle patienter bør ske under hensyntagen til hensigtsmæssigheden i at anvende et carbapenemantibiotikum baseret på sværhedsgraden af infektionen, prævalensen af resistens over for andre passende antibiotika og risikoen for selektion af carbapenemresistente bakterier.

Som for alle betalaktamantibiotika har der været rapporteret alvorlige og til tider fatale overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter, der tidligere har udvist overfølsomhed over for carbapenemer, penicilliner eller andre betalaktam antibiotika, kan være overfølsomme over for meropenem. Inden påbegyndelse af behandling med meropenem bør patienten nøje udspørges vedrørende tidligere overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med betalaktamantibiotika.

Såfremt der opstår alvorlige allergiske reaktioner, skal behandlingen afbrydes, og passende forholdsregler tages.

Der har været rapporteret antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis, som i sværhedsgrad har varieret fra milde til livstruende, for næsten alle antibiotika, inklusive meropenem. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som får diarré under eller efter administration af meropenem (se pkt. 4.8). Seponering af meropenembehandlingen og administration af specifik behandling for *Clostridium difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, som hæmmer peristaltikken.

I sjældne tilfælde har der været rapporteret om kramper i forbindelse med behandling med carbapenemer, inklusive meropenem (se pkt. 4.8).

Leverfunktionen bør monitoreres tæt under behandling med meropenem på grund af risikoen for levertoksicitet (nedsat leverfunktion med kolestase og cytolyse) (se pkt. 4.8).

Patienter med leversygdom: Hos patienter med leverlidelser i anamnesen skal leverfunktionen monitoreres under behandling med meropenem. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

En positiv direkte eller indirekte Coombs test kan forekomme under behandling med meropenem.

Det anbefales, at man ikke bruger meropenem og valproat/natriumvalproat samtidig (se pkt. 4.5).

Meronem indeholder natrium.

Meronem 500 mg: Dette lægemiddel indeholder cirka 2,0 mmol natrium per dosis på 500 mg, hvilket der skal tages højde for ved behandling af patienter på saltfattig diæt.

Meronem 1 g: Dette lægemiddel indeholder cirka 4,0 mmol natrium per dosis på 1 g, hvilket der skal tages højde for ved behandling af patienter på saltfattig diæt.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke forsøg med lægemiddelinteraktioner ud over forsøg med probenecid. Probenecid konkurrerer med meropenem om aktiv tubulær sekretion og hæmmer derved den renale ekskretion, hvorved eliminationshalveringstiden og plasmakoncentrationen af meropenem forøges. Samtidig administration af probenecid og meropenem kræver forsigtighed.

Meronems potentielle påvirkning af andre lægemidlers proteinbinding eller metabolisme er ikke undersøgt. Proteinbindingen er dog så lav, at der ikke forventes interaktioner med andre lægemidler på baggrund af denne mekanisme.

Der har været rapporteret om nedsat serumvalproatniveauer ved samtidig administration med carbapenemlægemidler, hvilket resulterede i, at valproatniveauet faldt 60-100% i løbet af cirka to dage. På grund af den hurtige virkning og størrelsen heraf, vurderes det, at det ikke er muligt at håndtere samtidig administration af valproat og carbapenemer, og det bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

##### *Orale antikoagulantia*

Samtidig administration af antibiotika og warfarin kan forstærke den antikoagulerende effekt. Der har været rapporteret mange tilfælde af forøget antikoagulerende effekt af orale antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter, der samtidig får antibakterielle lægemidler. Risikoen kan variere afhængig af den underliggende infektion samt patientens alder og generelle tilstand, hvorfor antibiotikumets bidrag til stigningen i INR (international normaliseret ratio) er svær at vurdere. Det anbefales, at INR monitoreres hyppigt under og kort tid efter samtidig administration af antibiotika og et oralt antikoagulan.

## 4.6 Graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen eller kun en begrænset mængde data for anvendelse af meropenem til gravide. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør meropenem ikke anvendes til gravide.

### Amning

Det vides ikke, om meropenem udskilles i human modermælk. Meropenem kan påvises i meget lave koncentrationer i modermælk hos dyr. Der må træffes et valg om enten at ophøre med amning eller at ophøre med/undlade meropenembehandling under hensyntagen til kvindens gavn af behandlingen.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

I en gennemgang af 4.872 patienter med 5.026 meropenembehandlinger var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger diarré (2,3%), udslæt (1,4%), kvalme/opkastning (1,4%) og inflammation på injektionsstedet (1,1%). De mest almindeligt rapporterede meropenembivirkninger relateret til laboratorieværdier var trombocytose (1,6%) og forhøjede leverenzymmer (1,5-4,3%).

Bivirkninger, der fremgår af tabellen med frekvensen ”ikke kendt”, blev ikke observeret hos de 2.367 patienter, som var inkluderet i de kliniske forsøg med intravenøs og intramuskulær meropenem før markedsføring, men er blevet rapporteret i perioden efter markedsføring.

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger anført efter organklasse og hyppighed: Meget almindelige ( $\geq 1/10$ ); almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjældne ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

**Tabel 1**

Organklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	oral og vaginal candidiasis
Blod og lymfesystem	Almindelig	trombocytose
	Ikke almindelig	eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni,
	Ikke kendt	agranulocytose, hæmolytisk anæmi
Immunsystemet	Ikke kendt	angioødem, anafylaksi (se pkt. 4.3 og 4.4)
Nervesystemet	Almindelig	hovedpine

<b>Organklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
	Ikke almindelig	paræstesier
	Sjælden	kramper (se pkt. 4.4)
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter
	Ikke kendt	antibiotika-associeret colitis (se pkt. 4.4)
Lever og galdeveje	Almindelig	forhøjede transaminaser, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet.
	Ikke almindelig	forhøjet bilirubin i blodet.
Hud og subkutane væv	Almindelig	udslæt, pruritus
	Ikke almindelig	urticaria
	Ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme.
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	forhøjet serumkreatinin, forhøjet urinstof i blodet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	inflammation, smerte
	Ikke almindelig	tromboflebit
	Ikke kendt	smerte på injektionsstedet

#### **4.9 Overdosering**

Relativ overdosering kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis dosis ikke justeres som beskrevet under pkt. 4.2. Begrænsede post-marketing erfaringer indikerer, at hvis der opstår bivirkninger som følge af overdosering, vil bivirkningsprofilen være tilsvarende den beskrevet under pkt. 4.8, og bivirkningerne vil generelt være milde og forsvinde efter behandlingsophør eller ved dosisreduktion. Symptomatisk behandling bør overvejes.

Der sker en hurtig renal udskillelse hos patienter med normal nyrefunktion.

Meropenem og dens metabolit udskilles ved hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer, ATC-kode: J 01 DH 02

## Virkningsmekanisme

Meropenem udøver sin baktericide aktivitet ved at hæmme cellevægssyntesen i grampositive og gramnegative bakterier via binding til penicillinbindende proteiner (PBP'er).

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Som for andre betalaktamantibiotika er det vist, at tiden, hvor meropenemkoncentrationen overstiger MIC ( $T > MIC$ ), bedst korrelerer med effekten. I prækliniske modeller viste meropenem aktivitet, når plasmakoncentrationerne oversteg MIC for den inficerende organisme i cirka 40% af doseringsintervallet. Dette mål er ikke blevet fastlagt klinisk.

## Resistensmekanisme

Bakteriel resistens over for meropenem kan stamme fra: (1) Nedsat permeabilitet af den ydre membran på gramnegative bakterier (på grund af nedsat produktion af poriner), (2) nedsat affinitet til target PBP'er, (3) forøget ekspresion af effluxpumpekomponenter og (4) produktion af betalaktamaser, som kan hydrolysere carbapenemer.

Lokaliserede klynger af infektioner forårsaget af carbapenemresistente bakterier har været rapporteret inden for den europæiske union.

Der er ikke nogen target-baseret krydsresistens mellem meropenem og grupperne quinoloner, aminoglykosider, makrolider og tetracykliner. Dog kan bakterier udvise resistens over for mere end en klasse antibiotika, når mekanismen omfatter impermeabilitet og/eller en effluxpump(er).

## Grænseværdier

Kliniske grænseværdier for MIC prøver i henhold til European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er opstillet nedenfor.

EUCAST kliniske MIC grænseværdier for meropenem (2009-06-05, v 3.1)

<b>Organisme</b>	<b>Følsomhed (S) (mg/l)</b>	<b>Resistens (R) (mg/l)</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Pseudomonas</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Acetivobacter</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C, G	$\leq 2$	$> 2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$	$> 2$
Andre streptokokker	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	Note 3	Note 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> og <i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 2$	$> 2$
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Grampositive anaerober	$\leq 2$	$> 8$
Gramnegative anaerober	$\leq 2$	$> 8$
Ikke-artsrelaterede grænseværdier <sup>5</sup>	$\leq 2$	$> 8$



<sup>1</sup> Grænseværdier for meropenem for *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* ved meningit er 0,25/1 mg/l.

<sup>2</sup> Stammer med MIC-værdier over S/I-grænseværdien er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikation og antimikrobielle følsomhedstests af sådanne isolater skal gentages, og hvis resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium. Indtil der er evidens med hensyn til klinisk respons for bekræftede isolater med MIC-værdier over *den nuværende resistensgrænseværdi*, skal de rapporteres som resistente.

<sup>3</sup> Følsomheden af stafylokokker over for meropenem er udledt af methicillinfølsomheden.

<sup>4</sup> Meropenems grænseværdi for *Neisseria meningitidis* relaterer alene til meningit.

<sup>5</sup> Ikke-artsrelaterede grænseværdier er hovedsageligt blevet fastlagt ud fra PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingerne for specifikke arter. De skal bruges til arter, som ikke er angivet i tabellen eller fodnoterne.

-- = Følsomhedstest anbefales ikke, da arten er et dårligt mål for behandling med dette lægemiddel.

Prævalensen for erhvervet resistens kan variere afhængig af geografi og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskværdig, specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Hvis der er tvivl om anvendeligheden af præparatet på grund af den lokale resistensprævalens for nogle infektioner, bør der søges professionel rådgivning.

Nedenstående tabel med opstilling af patogener stammer fra klinisk erfaring og terapeutiske retningslinjer.

#### Almindeligt følsomme arter

##### Grampositive aerobere

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (methicillinfølsomme)<sup>£</sup>

*Staphylococcus* arter (methicillinfølsomme) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (gruppe B)

*Streptococcus milleri* gruppe (*S. anginosus*, *S. constellatus* og *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (gruppe A)

##### Gramnegative aerobere

*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*

##### Grampositive anaerobere

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* arter (inklusive *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

##### Gramnegative anaerobere

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* gruppen

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

## Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem

### Grampositive anaerobes

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

### Gramnegative anaerobes

*Acinetobacter* arter

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

### Arveligt resistente organismer

#### Gramnegative anaerobes

*Stenotrophomonas maltophilia*

Legionelle arter

### Andre mikroorganismer

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Arter, som har vist naturlig intermediær følsomhed.

‡ Alle methicillin-resistente stafylokokker er resistente over for meropenem.

† Resistensrate  $\geq 50\%$  i et eller flere EU-lande.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske personer er den gennemsnitlige halveringstid omkring 1 time; det gennemsnitlige fordelingsvolumen er omkring 0,25 l/kg (11-27 l), og den gennemsnitlige clearance er 287 ml/min ved 250 mg faldende til 205 ml/min ved 2 g. Doser på 500, 1.000 og 2.000 mg infunderet i løbet af 30 minutter giver en gennemsnitlig  $C_{\max}$ -værdi på cirka 23, 49 og 115  $\mu\text{g/ml}$  henholdsvis, svarende til AUC-værdier på 39,3; 62,3 og 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Efter infusion i løbet af 5 minutter er  $C_{\max}$ -værdierne 52 og 112  $\mu\text{g/ml}$  ved doser på henholdsvis 500 og 1.000 mg. Der forekommer ikke akkumulering af meropenem ved administration af flere doser hver 8. time til personer med normal nyrefunktion.

Et klinisk forsøg med 12 patienter har vist sammenlignelige værdier for  $C_{\max}$  og halveringstid efter administration af 1.000 mg hver 8. time efter operation for intraabdominal infektion, mens der sås et større fordelingsvolumen på 27 l.

### Fordeling

Den gennemsnitlige plasmaproteinbinding for meropenem var cirka 2% og var uafhængig af koncentrationen. Efter hurtig administration (5 minutter eller mindre) er farmakokinetikken biekspontiel, men dette var meget mindre evident efter 30 minutters infusion. Meropenem er vist at penetrere godt ind i forskellige kropsvæsker og væv inklusive lunger, bronkiale sekreter, galde, cerebrospinalvæske, gynækologiske væv, hud, fascie, muskler og peritoneal eksudat.

### Metabolisme

Meropenem metaboliseres ved hydrolyse af betalaktamringen, hvorved der dannes en mikrobiologisk inaktiv metabolit. In vitro udviser meropenem en nedsat følsomhed over for hydrolyse ved hjælp af humant dehydropeptidase-I (DHP-I), sammenlignet med imipenem, og der er ikke behov for samtidig administration af en DHP-I hæmmer.

### Elimination

Meropenem udskilles hovedsageligt uomdannet via nyrene; omkring 70% (50-75%) af den indgivne dosis udskilles uomdannet inden for 12 timer. Yderligere 28% genfindes som den mikrobielt inaktive metabolit. Fækal elimination udgør kun omkring 2% af dosis. Den registrerede renale clearance og effekten af probenecid viser, at meropenem både undergår filtration og tubulær sekretion.

### Nyreinsufficiens

Nedsat nyrefunktion resulterer i højere plasma-AUC og en længere halveringstid for meropenem. Der var AUC-forøgelse på 2,4 gange hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 33-74 ml/min), 5 gange hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 4-23 ml/min) og 10 gange hos hæmodialysepatienter (kreatinin-clearance <2 ml/min) sammenlignet med raske personer (kreatinin-clearance >80 ml/min). AUC for den mikrobiologisk inaktive åben-ringede metabolit var også betydeligt forøget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering anbefales til patienter med en moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Meropenem udskilles via hæmodialyse med en clearance under hæmodialysen, der er cirka 4 gange højere end hos patienter med anuri.

### Leverinsufficiens

Et klinisk forsøg med patienter med alkoholisk cirrose har vist, at leversygdom ikke har nogen indvirkning på farmakokinetikken af meropenem efter gentagne doser.

### Voksne patienter

Farmakokinetiske studier med patienter har ikke vist nogle signifikante farmakokinetiske forskelle i forhold til raske personer med tilsvarende nyrefunktion. En populationsmodel udviklet af data fra 79 patienter med intraabdominal infektion eller pneumoni, har vist, at det centrale volumen afhænger af vægt, kreatinin-clearance og alder.

### Pædiatri

Farmakokinetikken hos spædbørn og børn med infektioner, som fik doser på 10, 20 og 40 mg/kg har vist  $C_{max}$ -værdier, som var omtrent de samme som for voksne, der fik doser på henholdsvis 500, 1.000 og 2.000 mg. Sammenligning har vist overensstemmende farmakokinetik mellem doser og halveringstider hos voksne og børn bortset fra de yngste patienter (<6 måneder:  $t_{1/2} = 1,6$  timer). De gennemsnitlige værdier for meropenemclearance var 5,8 ml/min/kg (6-12 år), 6,2 ml/min/kg (2-5 år), 5,3 ml/min/kg (6-23 måneder) og 4,3 ml/min/kg (2-5 måneder). Cirka 60% af dosis udskilles i urinen i løbet af 12 timer som meropenem og yderligere 12% som metabolit. Meropenemkoncentrationer i cerebrospinalvæsken hos børn med meningit er cirka 20% af det samtidige plasmaniveau, selvom der er signifikant interindividuel variabilitet.

Meropenems farmakokinetik hos nyfødte, der kræver antiinfektøs behandling, har vist, at clearance er større hos nyfødte med højere kronologisk eller gestationel alder; den totale gennemsnitlige halveringstid var 2,9 timer. Monte Carlo simulering baseret på en populationsfarmakokinetisk model, har vist, at man ved et dosisregime på 20 mg/kg hver 8. time opnåede 60%  $T > MIC$  for *P. aeruginosa* hos 95% af for tidligt fødte og hos 91% af fuldbårne nyfødte.

### Ældre

Farmakokinetiske forsøg hos raske ældre personer (65-80 år) har vist en reduktion i plasmaclearance, som stemmer overens med den aldersassocierede reduktion i kreatininclearance samt en mindre reduktion i ikke-renal clearance. Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter, med undtagelse af patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg indikerer, at meropenem tolereres godt af nyrerne. Der er kun set histologisk bevis for renal tubulær beskadigelse hos mus og hunde ved doser på 2.000 mg/kg og derover ved en eller flere administration(er) og hos aber ved 500 mg/kg i et 7-dages forsøg.

Meropenem tolereres generelt godt af centralnervesystemet. Der blev set påvirkning i akutte toksicitetsstudier i gnavere ved doser over 1.000 mg/kg.

Den intravenøse LD<sub>50</sub> for meropenem er større end 2.000 mg/kg hos gnavere.

I studier på op til 6 måneder med gentagen dosering til hunde sås kun en mindre påvirkning inklusive et fald i røde blodcelleparametre.

Der var ikke tegn på mutagent potentiale i en konventionel serie af tests og heller ingen tegn på reproduktionstoksicitet inklusive teratogent potentiale i undersøgelser med rotter ved doser op til 750 mg/kg og med aber ved doser op til 360 mg/kg.

I et præliminært forsøg med aber var der stigende tegn på aborter ved doser på 500 mg/kg.

Der var ingen tegn på øget følsomhed over for meropenem hos unge dyr sammenlignet med voksne dyr. Den intravenøse formulering var veltolereret i dyreforsøgene.

Meropenems eneste metabolit havde samme toksicitetsprofil i dyreforsøg.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Meronem 500 mg: Natriumcarbonat, vandfri

Meronem 1 g: Natriumcarbonat, vandfri

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, end dem, der er nævnt under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år

Efter rekonstituering:

Den rekonstituerede opløsning til intravenøs injektion eller infusion bør anvendes med det samme. Tidsintervallet fra påbegyndelse af rekonstituering og til afslutning af den intravenøse injektion eller infusion bør ikke overstige en time.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Meronem 500 mg:

674 mg pulver i et 20 ml Type I hætteglas med prop (grå halobutilisk gummi med en aluminiumshætte).

Meronem 1 g:

1.348 mg pulver i et 30 ml Type I hætteglas med prop (grå halobutilisk gummi med en aluminiumshætte).

Dette lægemiddel leveres i pakningsstørrelser på 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

### Injektion

Meropenem, som skal bruges til intravenøs bolusinjektion, skal fortyndes med sterilt vand til injektion.

### Infusion

Til intravenøs infusion kan meropenem fortyndes direkte med 0,9% natriumchlorid eller 5% glucoseopløsning til infusion.

Hvert hætteglas er til engangsbrug.

Fremstilling og administration bør foregå efter aseptisk standardteknikker.

Opløsningen skal rystes før brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

## **ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 500 mg pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.  
Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 1 g pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

meropenem

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.  
Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumcarbonat, vandfri. Se information i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.  
1 hætteglas  
10 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Efter rekonstituering: Den rekonstituerede opløsning til intravenøs injektion eller infusion skal anvendes med det samme. Tidsintervallet fra påbegyndelse af rekonstitueringen og til afslutningen af den intravenøse injektion eller infusion bør ikke overstige en time.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
------------------------------------------------------------------------

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)</b>
----------------------------------------------------

[Udfyldes nationalt]

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--------------------------------------------------

Receptpligtigt lægemiddel.

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
-------------------------------------------------

<b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b>
-----------------------------------------

Fritaget fra krav om blindeskrift.



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ INDEREMBALLAGE**

**ETIKET (HÆTTEGLAS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meropenem og tilsvarende navne (se bilag I) 500 mg pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.  
Meropenem og tilsvarende navne (se bilag I) 1 g pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

meropenem

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Meropenetrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.  
Meropenetrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumcarbonat, vandfri. Se information i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.  
1 hætteglas  
10 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Efter rekonstituering: Anvendes inden for en time. Må ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 500 mg pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.  
Meronem og tilsvarende navne (se bilag I) 1 g pulver til injektions-og infusionsvæske, opløsning.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

meropenem

### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Denne medicin er ordineret til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Meronem
3. Sådan skal du tage Meronem
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

## 1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Meronem tilhører en gruppe af stoffer, der hedder carbapenem-antibiotika. Det virker ved at dræbe bakterier, som kan give alvorlige infektioner.

- Infektion, der påvirker lungerne (pneumoni)
- Lunge- og bronkoinfektioner hos patienter, som lider af cystisk fibrose
- Komplicerede urinvejsinfektioner
- Komplicerede infektioner i maven
- Infektioner, som du kan få under eller efter fødslen
- Komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
- Akut bakterieinfektion i hjernen (meningit)

Meronem kan anvendes til behandling af patienter med neutropeni med feber, som mistænkes at være forårsaget af en bakterieinfektion.

## 2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE MERONEM

### Tag ikke Meronem

- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for meropenem eller et af de øvrige indholdsstoffer (se punkt 6 Yderligere oplysninger).
- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for andre antibiotika såsom penicilliner, cefalosporiner eller carbapenemer, fordi du så også kan være overfølsom over for meropenem.

### Vær ekstra forsigtig med at tage Meronem

Tal med din læge, inden du tager Meronem:

- Hvis du har heldbredsproblemer såsom lever- og nyreproblemer.
- Hvis du har fået alvorlig diarré, efter du har taget andre antibiotika.

Du kan udvikle en positiv Coombs test, som viser, at du har antistoffer, der kan ødelægge røde blodceller. Det vil din læge diskutere med dig.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, inden du tager Meronem, hvis du er i tvivl, om nogle af ovenstående punkter gælder for dig.

### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler.

Det skyldes, at Meronem kan påvirke virkningen af andre lægemidler, og at andre lægemidler kan påvirke virkningen af Meronem.

Du skal specielt være opmærksom på at fortælle lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tager nogle af følgende lægemidler:

- Probenecid (bruges til behandling af gigt).
- Natriumvalproat (bruges til behandling af epilepsi). Meronem bør ikke anvendes, da det kan nedsætte virkningen af natriumvalproat.

### **Graviditet og amning**

Det er vigtigt, at du - inden du får meropenem - fortæller din læge, hvis du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Man skal helst undgå at tage meropenem under graviditeten. Din læge vil beslutte, om du skal have meropenem.

Det er vigtigt, at du - inden du får meropenem - fortæller din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Små mængder af medicinen kan gå over i modermælken, og det kan påvirke barnet. Derfor vil din læge beslutte, om du må tage meropenem, mens du ammer.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Meronem påvirker din evne til at køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Meronem**

Meronem indeholder natrium.

Meronem 500 mg: Dette lægemiddel indeholder cirka 2 mmol (45 mg) natrium per dosis på 500 mg. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Meronem 1,0 g: Dette lægemiddel indeholder cirka 4 mmol (90 mg) natrium per dosis på 1.000 mg. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du lider af en sygdom, som betyder, at du skal holde øje med dit saltindtag.

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE MERONEM**

### **Voksne**

- Dosis afhænger af, hvilken type infektion du har, hvor infektionen er i kroppen, og hvor alvorlig den er. Din læge vil beslutte, hvilken dosis du skal have.
- Den normale dosis til voksne er mellem 500 mg og 2 g. Du vil normalt få en dosis hver 8. time. Hvis dine nyrer ikke fungerer så godt, kan det være, at du ikke får en dosis så tit.

## Børn og unge

Dosis til børn i alderen 3 måneder til 12 år bliver bestemt ud fra alder og kropsvægt. Den normale dosis er mellem 10 mg og 40 mg Meronem pr. kg, barnet vejer. Der gives normalt en dosis hver 8. time. Børn, der vejer over 50 kg, skal have voksendosis.

- Du vil få Meronem som en injektion eller infusion ind i en stor blodåre.
- Normalt vil en læge eller sygeplejerske give dig Meronem.
- Dog er der nogle patienter, forældre eller hjælpere, der er oplært i at give Meronem i hjemmet. Vejledning til dette findes i denne indlægsseddel (under punktet "Vejledning om at give Meronem til dig selv eller en anden i hjemmet"). Anvend altid Meronem nøjagtigt efter lægens anvisning. Spørg lægen, hvis du er i tvivl.
- Din injektion bør ikke blandes med eller tilsættes opløsninger, som indeholder anden medicin.
- Det kan tage 5 minutter eller mellem 15 og 30 minutter af få injektionen. Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal have Meronem.
- Du skal normalt have din injektion på samme tid hver dag.

## Hvis du har taget for meget Meronem

Hvis du ved en fejl har taget mere end din foreskrevne dosis, skal du kontakte din læge eller det nærmeste hospital med det samme.

## Hvis du har glemt at tage Meronem

Hvis du har glemt at få en injektion, skal du have den så snart som muligt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to injektioner på samme tid) som erstatning for den glemte dosis.

## Hvis du holder op med at tage Meronem

Stop ikke med at tage Meronem før din læge siger, at du skal.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. BIVIRKNINGER

Meronem kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne er herunder sat i rækkefølge ved brug af følgende betegnelser:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 brugere)

Ikke almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 brugere)

Sjælden (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 brugere)

Meget sjælden (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 brugere)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke fastlægges ud fra forhåndenværende data, men det er sjældent eller meget sjældent).

### Alvorlige allergiske reaktioner

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, **skal du stoppe med at tage Meronem og straks søge læge**. Du kan have brug for akut medicinsk behandling. Tegnene kan omfatte pludselig forekomst af:

- Alvorligt udslæt, kløe eller nældefeber på huden.
- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen.
- Åndenød, hvæsen eller problemer med at trække vejret.

### Ødelæggelse af røde blodceller (hyppighed ikke kendt)

Tegnene er:

- Du bliver forpustet, når du ikke forventer det.
- Rød eller brun urin.

Hvis du får nogle af ovennævnte symptomer, **skal du straks søge læge**.

## **Andre bivirkninger:**

### **Almindelige**

- Mavesmerter.
- Kvalme.
- Opkastning.
- Diarré.
- Hovedpine.
- Hududslæt, kløende hud.
- Smerte og betændelse (inflammation).
- Øget antal blodplader i dit blod (ses ved en blodprøve).
- Ændringer i blodprøveresultater, inklusive prøver som viser, hvordan din lever fungerer.

### **Ikke almindelige**

- Forandringer i dit blod. Disse omfatter et nedsat antal blodplader (som kan gøre, at du lettere får blå mærker), øget antal af nogle hvide blodceller, nedsat antal af andre hvide blodceller og et øget indhold af et stof, som kaldes bilirubin. Din læge kan af og til tage blodprøver på dig.
- Forandringer i blodprøveresultater, inklusive undersøgelser, som viser, hvor godt dine nyrer virker.
- En stikkende fornemmelse.
- Infektion i mund eller skede, som skyldes svamp (trøske).

### **Sjældne**

- Krampeanfald

### **Bivirkninger med ukendt hyppighed**

- Betændelse i tarmene med diarré.
- Ømme vener, der hvor Meronem bliver sprøjtet ind.
- Andre forandringer i dit blod. Symptomerne kan være, at du tit har infektioner, feber eller ondt i halsen. Din læge kan af og til tage blodprøver på dig.
- Pludselig alvorligt udslæt, blære eller afskallende hud. Dette kan være ledsaget af høj feber og ledsmerter.

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Meronem efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C

Efter opløsning: Den fremstillede opløsning til intravenøs injektion eller infusion skal anvendes med det samme. Tidsintervallet fra påbegyndelse af opløsning og til afslutning af den intravenøse injektion eller infusion bør ikke overstige en time.

Opløsningen må ikke fryses.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### **MeroneM indeholder:**

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 500 mg vandfri meropenem.

Hvert hætteglas indeholder meropenemtrihydrat svarende til 1 g vandfri meropenem.

Øvrigt indholdsstof: vandfrit natriumcarbonat

### **Udseende og pakningsstørrelser**

- MeroneM er et hvidt til lysegult pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning i hætteglas. Pakningsstørrelsen er 1 eller 10 hætteglas.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

### **Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:**

Belgien: MeroneM IV  
Bulgarien: MeroneM  
Cypern: MERONEM  
Danmark: MERONEM  
Estland: MeroneM  
Finland: MeroneM  
Frankrig: MERONEM  
Grækenland: MeroneM  
Holland: MeroneM i.v.  
Irland: MeroneM IV  
Island: MeroneM  
Italien: MERREM  
Letland: MeroneM  
Litauen: MeroneM IV  
Luxembourg: MeroneM IV  
Malta: MeroneM IV  
Norge: MeroneM  
Polen: MeroneM  
Portugal: MeroneM  
Rumænien: MeroneM i.v.  
Slovakiet: MeroneM 500mg i.v.  
Slovenien: MeroneM  
Spanien: MeroneM I.V.  
Storbritannien: MeroneM IV  
Sverige: MeroneM  
Tjekkiet: MERONEM  
Tyskland: MeroneM  
Ungarn: MeroneM  
Østrig: Optinem

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }**

[Udfyldes nationalt]



## Vejledning/medicinsk oplysning

Antibiotika bruges til at behandle infektioner, der skyldes bakterier. De virker ikke mod infektioner, som skyldes vira.

Infektioner, der skyldes bakterier, reagerer ikke altid på antibiotikabehandling. En af de mest almindelige årsager til det er, at bakterien, som er skyld i infektionen, er resistent over for det antibiotikum, der tages. Dette betyder, at bakterierne kan overleve og endda formere sig på trods af antibiotika.

Bakterier kan blive resistente over for antibiotika af mange årsager. Omhyggeligt brug af antibiotika kan hjælpe med til at nedsætte risikoen for, at bakterier bliver resistente over for dem.

Når din læge udskriver en antibiotikabehandling, er det kun beregnet til at behandle din aktuelle sygdom. Ved at være opmærksom på de følgende råd kan du hjælpe med til at forebygge, at der opstår resistente bakterier, som kan forhindre, at antibiotikumet virker.

1. Det er meget vigtigt, at du tager antibiotikumet i den korrekte dosis, på det korrekte tidspunkt og i det korrekte antal dage. Læs vejledningen i indlægssedlen og bed din læge eller apoteket om at forklare det, hvis der er noget du ikke forstår.
2. Du skal ikke tage et antibiotikum medmindre det er blevet udskrevet specifikt til dig, og du skal kun bruge det til at behandle den infektion, det er udskrevet til.
3. Du skal ikke tage antibiotika, der er udskrevet til andre personer, heller ikke selvom de har haft en infektion, der er magen til din.
4. Du må ikke give antibiotika, som er udskrevet til dig, til andre.
5. Hvis du har noget antibiotikum tilovers, når du har taget din behandling efter din læges anvisning, skal du aflevere resterne på apoteket, som vil destruere det på behørig vis.

[Udfyldes nationalt]

### **Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:**

#### **Vejledning om administration af Meronem til dig selv eller til andre i hjemmet**

Nogle patienter, forældre eller hjælpere er oplært til at give Meronem i hjemmet.

#### **Advarsel – Du må kun give denne medicin til dig selv eller andre i hjemmet, efter du er oplært af en læge eller sygeplejerske.**

- Denne medicin skal blandes med en anden væske (opløsningsmidlet). Din læge vil fortælle dig, hvor meget opløsningsmiddel du skal bruge.
- Brug medicinen lige efter den er blandet. Opløsningen må ikke fryses.

#### **Sådan blandes medicinen**

1. Vask dine hænder og tør dem godt. Forbered et rent arbejdsområde.
2. Tag flasken (hætteglasset) med Meronem ud af æsken. Tjek hætteglasset og udløbsdatoen. Tjek, at hætteglasset er intakt og ikke er blevet skadet.
3. Fjern den farvede hætte og rengør den grå gummiprop med en spritserviet. Vent til gummiproppen er tør.
4. Saml en ny, steril nål med en ny, steril sprøjte uden at røre ved enderne.
5. Træk den anbefalede mængde sterilt ”vand til injektionsvæsker” op i sprøjten. Mængden af væske, som du skal bruge, er vist i tabellen nedenfor:

Dosis Meronem	Mængede ”vand til injektionsvæsker”, der skal bruges til opløsning
500 mg	10 ml
1 g	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

**Vær opmærksom på:** Du skal bruge mere end 1 hætteglas, hvis din Meronem-dosis er større end 1 g. I så fald kan du trække væsken fra hætteglassene ind i den ene sprøjte.

- Stik nålen på sprøjten igennem midten af den grå gummiprop og injicer den anbefalede mængde af vand til injektionsvæske ind i hætteglasset eller hætteglassene med Meronem.
- Træk nålen ud af hætteglasset og ryst hætteglasset godt i cirka 5 sekunder, eller indtil alt pulveret er opløst. Tør den grå gummiprop en gang mere med en ny spritserviet og lad gummiproppen tørre.
- Med stemplet trykket helt i bund på sprøjten stikkes nålen tilbage gennem den grå gummiprop. Derefter skal du holde ved både sprøjten og hætteglasset og vende det på hovedet.
- Mens spidsen af nålen holdes i væsken, trækkes stemplet tilbage, og alt væsken suges fra hætteglasset ind i sprøjten.
- Træk nål og sprøjte ud af hætteglasset og kasser det tomme hætteglas på behørig vis.
- Hold sprøjten lodret med nålen pegende opad. Bank forsigtigt på sprøjten, så alle luftbobler i væsken kommer op i toppen af sprøjten.
- Fjern alt luft fra sprøjten ved forsigtigt at trykke på stemplet, indtil alt luft er forsvundet.
- Hvis du bruger Meronem derhjemme så kasser nåle og infusionsslanger, som du har brugt, på en sikker måde. Hvis din læger beslutter, at du skal stoppe behandlingen, så aflever ubrugt Meronem på apoteket.

### Indgivelse af injektionen

Du kan enten give medicinen gennem en kort kanyle eller et venflon eller gennem adgang via centralt kateter.

#### Indgivelse af Meronem gennem en kort kanyle eller venflon

- Fjern nålen fra sprøjten og smid på en sikker måde nålen i din kanylespand.
- Tør enden af den korte kanyle eller venflon af med en spritserviet og lad den tørre. Åben hættten på din kanyle og sæt sprøjten til.
- Tryk langsomt på sprøjtestemplet for at give antibiotikummet jævnt i løbet af cirka 5 minutter.
- Når du er færdig med at give antibiotikummet, og sprøjten er tom, fjernes sprøjten, og der gennemskylles med det, din læge eller sygeplejerske har anbefalet dig.
- Luk hættten på din kanyle og smid på sikker måde kanylen i din kanylespand.

#### Indgivelse af Meronem gennem adgang via centralt kateter

1. Fjern hættten på adgangen og rens enden af kateteret med en spritserviet og lad det tørre.
2. Sæt sprøjten til og tryk langsomt på sprøjtestemplet for at give antibiotikummet jævnt i løbet af cirka 5 minutter.
3. Når du er færdig med at give antibiotikummet, fjernes sprøjten, og der gennemskylles med det, din læge eller sygeplejerske har anbefalet dig.
4. Sæt en ny, ren hætte på dit centrale kateter og smid på sikker måde sprøjten i din kanylespand.

## **BILAG IV**

### **BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE**

De nationale kompetente myndigheder skal koordineret af referencemedlemsstaten sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Indehaverne af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at tage en række kvalitetsrelaterede skridt vedrørende lægemiddelstoffet og lægemiddelproduktet og fremlægge de data, der er anført i tilsagnsbrevet inden for den fastsatte tidsramme. Hvis dataene resulterer i en ændring, skal der indgives en ansøgning om en ændring til referencemedlemsstaten.