

**LIITE I**

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,  
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20ml
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1g /30ml
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgia	Meronem IV 500 mg	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgia	Meronem IV 1 g	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Kypros	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	MERONEM	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Kypros	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	MERONEM	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Tšekinmaa	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	MERONEM	500 mg	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Tšekinmaa	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	MERONEM	1 g	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Tanska	MERONEM	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Tanska	MERONEM	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Viro	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Iso-Britannia	Meronem	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/10 ml
Viro	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Iso-Britannia	Meronem	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/20 ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Suomi	Meronem 500 mg	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Suomi	Meronem 1 g	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Ranska	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Ranska	MERONEM 500 mg poudre pour solution injectable IV	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Ranska	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Ranska	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1g/30 ml
Saksa	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Saksa	Meronem 500 mg	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Saksa	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Saksa	Meronem 1000 mg	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml 5 mg/ml
Kreikka	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Kreikka	Meronem	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Kreikka	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Kreikka	Meronem	1 g	Injektio-/infuusio-kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Unkari	AstraZeneca Kft.- Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Unkari	Meronem 500 mg intravenas injekcio	500mg	Injektio-/infuusio-kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Unkari	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Unkari	Meronem 1 g intravenas injekcio	1 g	Injektio-/infuusio-kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Islanti	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Iso-Britannia	Meronem 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	500 mg	Injektio-/infuusio-kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Islanti	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Iso-Britannia	Meronem 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	1 g	Injektio-/infuusio-kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Irlanti	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Injektio-/infuusio-kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Irlanti	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1 g	Injektio-/infuusio-kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Lihaksensisäinen	500 mg/2 ml (ei markkinoilla)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	250 mg/5 ml (ei markkinoilla)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/10 ml (ei markkinoilla)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1g/20 ml (ei markkinoilla)

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 250 mg polvere e solvante per soluzione per infusione	250 mg	Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimonsisäinen	250 mg/100 ml (ei markkinoilla)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvante per soluzione per infusione	500 mg	Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/100 ml (ei markkinoilla)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere e solvante per soluzione per infusione	1 g	Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/100 ml (ei markkinoilla)
Latvia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem 500 mg	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Latvia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem 1 g	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Liettua	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem IV	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/10 ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Liettua	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem IV	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/20 ml
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgia	Meronem IV 500 mg	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgia	Meronem IV 1 g	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Alankomaat	Meronem i.v.	250 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	In the process of being cancelled
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Alankomaat	Meronem i.v.	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml



<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Alankomaat	Meronem i.v.	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Norja	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norja	Meronem	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Norja	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norja	Meronem	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Puola	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Puola	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugali	Meronem	500 mg	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	Lihaksensisäinen	500 mg/2 ml (ei markkinoilla)

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugali	Meronem	500 mg	Infuusiokuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugali	Meronem	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Romania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Romania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem i.v. 1 g	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml
Slovakia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Iso-Britannia	Meronem 500 mg i.v.	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Iso-Britannia	Meronem 500 mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	50 mg/ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Iso-Britannia	Meronem 1 g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	50 mg/ml
Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espanja	Meronem I.V., 500	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml
Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espanja	Meronem I.V., 1000	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1g/30 ml
Ruotsi	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Ruotsi	Meronem	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/10 ml for injection or variable concentration for infusion
Ruotsi	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Ruotsi	Meronem	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/20 ml for injection or variable concentration for infusion
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem IV 500 mg	500 mg	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	500 mg/20 ml

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Iso-Britannia	Meronem IV 1 g	1 g	Injektio-/infuusio- kuiva-aine, liuosta varten	Laskimonsisäinen	1 g/30 ml

**LIITE II**

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET  
VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA  
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ MERONEM JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Meropeneemi on yksi beetalaktaameihin kuuluva, karbapeneemi-ryhmän bakteerilääke. *In vitro* -tutkimuksissa sillä on osoitettu olevan laajakirjainen bakteereita tuhoava tai niiden lisääntymistä estävä vaikutus grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin sekä aerobisiin ja anaerobisiin taudinaiheuttajiin, mukaan luettuina laajakirjainen beetalaktamaasientsyymi (ESBL) ja kromosomaalinen AMpC-beetalaktamaasientsyymi, joita tuottavat *Enterobacteriaceae*-heimon bakteerit. Muiden beetalaktamaasiantibioottien tavoin se estää bakteerisolun seinän synteesiä, mutta se on myös vastustuskykyinen beetalaktamaasien tai kefalosporinaasien aiheuttamalle hajoamiselle.

Lääkevalmistekomitea totesi valmisteyhteenvedon yhtenäistämismenettelyn koskevan kahta yhden laskimonsisäisesti annettavan lääkemuodon vahvuutta (500 mg ja 1 g).

Lääkevalmistekomitea on arvioinut useita valmisteyhteenvedon epäyhtenäisiä kohtia ja hyväksynyt muutetun pakkausselosteen. Tärkeimmät yhtenäistettävät kohdat olivat seuraavat:

#### - Laatuongelmat

Myyntiluvan haltija toimitti yhtenäistetyn version moduulista 3. Vaikuttavaa ainetta, meropeneemitrihydraattia, valmistaa kaksi valmistajaa. Alkuperäinen valmistaja on Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japani), ja ACS Dobfar SpA (Milano / Italia) on sekä HECA-välituotteen että puhtaan steriilin meropeneemitrihydraatin toinen valmistaja. Jälkimmäinen valmistaja on hyväksytty useimmissa jäsenvaltioissa, minkä vuoksi se on myös mainittu yhtenäistetyissä asiakirjoissa.

Esitetyt tiedot koskevat tällä hetkellä Dainippon Sumitomo Pharman ja ACS Dobfar SpA:n osalta hyväksytyt tiedot. Mukana ovat myös lisätiedot sekä tähän mennessä tehdyt muutokset.

Laatuosiossa ilmoitettuja tietoja valmisteiden stabiiliudesta täydennetään uusimmilla kaupallisilla tiedoilla, joiden mukaan kesto aika voi olla 4 vuotta, kun valmisteita säilytetään enintään 30 °C:n lämpötilassa.

Valmisteyhteenvedon kohtia, jotka liittyvät asiakirjojen laatuselvityksiin, etenkin kohtia 6.3 ja 6.4, on myös yhtenäistetty. Myyntiluvan haltija on ilmoittanut toimittavansa lisätietoja asiaa koskevassa, 23. heinäkuuta 2009 päivätyssä kirjeessään määritetyn ajan kuluessa.

#### - Turvallisuus- ja tehokkuusongelmat

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

### **Keuhkokuume, sekä sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume että sairaalasyntyinen keuhkokuume**

Alkuperäisen myyntilupahakemuksen aikaan toimitettu kliininen ohjelma käsitti kuusi kliinistä tutkimusta, joihin osallistuneista 1 200 potilaasta noin 650:tä hoidettiin meropeneemilla. Tutkimuksiin otettiin alahengitystieinfektioita sairastavia potilaita, mikä oli tuolloin asianmukaista. Myyntiluvan hakija toimitti katsauksen alahengitystieinfektioihin liittyvistä taudinaiheuttajista sekä yhteenvedotiedot pienimmästä kasvua estävästä pitoisuudesta (MIC-arvo) koskien yleisiä alahengitystieinfektioita aiheuttavia eristettyjä taudinaiheuttajia.

Vaikka tiedetään, että kaikkia sairaalan ulkopuolella hankittua keuhkokuumetta (CAP) sairastavia potilaita ei ole tarpeen hoitaa karbapeneemilla, myyntiluvan haltija katsoi, ettei käyttöaihetta tarvitse rajoittaa vain vakaviin tapauksiin, koska vakavuus käy ilmi jo valmisteen antoreitin ja muiden myyntipäällyksmerkintöjen osalta. Kaiken käytettävissä olevan tiedon perusteella lääkevalmistekomitea

katsoi, ettei sairaalan ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen vakavuuden määrittäminen ollut välttämätöntä, koska terveydenhuoltohenkilökunnan ei odoteta turvautuvan laskimonsisäiseen lääkkeeseen lievän sairaalan ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen hoidossa.

Käyttöaiheiden mukaisten taudinaiheuttajien ja niiden aiheuttamien infektioiden mahdollinen vakavuus, uusimmat kliiniset tutkimukset, kliininen käytäntö, vallitseva mikrobiologinen ympäristö, kansainväliset ja kansalliset ohjeet sekä antibioottien hyvä käytötapa huomioiden meropeneemia voidaan pitää sopivana bakteerilääkkeenä sairaalasyntyisen keuhkokuumeen hoitoon. Vaikka sairaalasyntyisen keuhkokuumeen ja hengityslaittehoitoon liittyvän keuhkokuumeen (VAP) bakteriologia on samanlainen, potilaiden yleistilan vakavuus ja hoitotulokset ovat kuitenkin siinä määrin erilaisia, että valmisteen tehokkuudesta sairaalasyntyisen keuhkokuumeen hoidossa ei voida tehdä päätelmiä sen tehokkuudesta hengityslaittehoitoon liittyvän keuhkokuumeen hoidossa. Meropeneemin sopivuutta hengityslaittehoitoon liittyvän keuhkokuumeen hoitoon ei ole myöskään muodollisesti arvioitu kliinisessä tutkimuksessa. Sen johdosta lääkevalmistekomitea hyväksyi perustelun, jonka mukaan potilaiden yleistilan vakavuus ja hoitotulokset ovat siinä määrin erilaisia, että valmisteen tehokkuudesta sairaalasyntyisen keuhkokuumeen hoidossa ei voida tehdä päätelmiä sen tehokkuudesta hengityslaittehoitoon liittyvän keuhkokuumeen hoidossa.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi lopulta seuraavan käyttöaiheen:

***Keuhkokuume, sekä sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume että sairaalasyntyinen keuhkokuume***

Keuhkokuumetta koskevat huomiot ovat samat niin aikuisten kuin lastenkin osalta. Lapsipopulaation osalta lääkevalmistekomitea on myyntiluvan haltijan kanssa yhtä mieltä siitä, että alaikärajaksi määritetään ”3 kuukautta”. Komitea kuitenkin katsoo, että maininta mahdollisuudesta käyttää lääkevalmistetta alle kolmen kuukauden ikäisten vauvojen ja vastasyntyneiden hoidossa on säilytettävä.

**Keuhkoputkien ja keuhkojen infektiot kystisessä fibroosissa (CF)**

Alkuperäisen myyntilupahakemuksen aikaan toimitettu kliininen ohjelma käsitti yhden kliinisen tutkimuksen, johon osallistuneista 40 potilaasta noin 27:ää hoidettiin meropeneemilla. Tulokset tästä ja toisesta, ensimmäisen rekisteröinnin jälkeen tehdystä tutkimuksesta, joihin osallistui yhteensä 122 potilasta (joista 70:tä hoidettiin meropeneemilla ja tobramysiinillä), osoittavat, että meropeneemi on tehokas hoidettaessa kystistä fibroosia sairastavien potilaiden alahengitystieinfektioita. Tehokkuus on samankaltainen kuin hoidettaessa potilaita keftatsidiimilla monoterapiana tai yhdistelmähoitona tobramysiinin kanssa. Yleisiä keuhkosairauksien taudinaiheuttajia koskevista MIC-arvoista kystistä fibroosia sairastavilla potilailla toimitettiin myös yhteenvetotiedot, jotka oli saatu kahdesta tutkimuksesta.

Eri valvontaohjelmista saatujen, eurooppalaisia isolaatteja koskevien herkkyystietojen ja kliinisten tietojen perusteella AstraZeneca esittää, että *P. aeruginosa* ja *Burkholderia cepacia* lisätään meropeneemille mahdollisesti vastustuskykyisten eliöiden joukkoon. Vaikka muita *P. aeruginosaan* tehoavia lääkkeitä on, asiantuntijoiden mukaan on hyvä olla saatavilla valikoima eri lääkkeitä herkkyyden väliaikaisen heikkenemisen (esim. antibioottien kierrätys), allergian tai muiden intoleranssien vuoksi. Useimmat asiantuntijat suosittelevat kystistä fibroosia sairastavien potilaiden hoitoon antibioottiyhdistelmiä, mukaan luettuina suonensisäisesti, suun kautta tai suihkeina annettavat yhdistelmät. Myyntiluvan haltija tarkasteli tutkimuksista, kansallisista ja kansainvälisistä named patient- tai erityisluvallisesta käytöstä ja vertailevista tutkimuksista saatuja tietoja ja näyttöjä Meronemin hyödyistä. Vaihtoehtoisia hoitomuotoja tarkasteltiin myös. Keuhkojen toiminnan paraneminen kystisessä fibroosissa ilmenevän akuutin keuhkojen toiminnan heikkenemisen jälkeen on tärkeää elämänlaadun ja potilaan elossapysymisen kannalta, koska kuolleisuutta voidaan ennustaa parhaiten keuhkojen toimintakyvyn avulla. Sen vuoksi keuhkojen toiminnan paraneminen on keskeisin meropeneemihoidosta koitua hyöty. Asianmukaista kliinistä tutkimustietoa kystisestä fibroosista vankan hyötyarvioinnin perusteeksi on vähän. Myyntiluvan haltija tarkasteli kuitenkin kahta uutta tutkimusta, joissa meropeneemia arvioitiin tobramysiiniin yhdistettynä. Toinen mainituista

tutkimuksista on eräs laajimmista kystisestä fibroosista tehdyistä tutkimuksista. Myös kahdessa erityisluvallisen käytön ohjelmassa, joita myyntiluvan haltija tarkasteli, meropeneemilla hoidetuilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla keuhkojen toiminnan havaittiin parantuneen.

Meronemin turvallisuutta kystisen fibroosin hoidossa tarkasteltiin tutkimuksista, kansallisista ja kansainvälisistä named patient- ja erityisluvallisen käytön tiedoista saatujen tulosten sekä meropeneemia ja tobramysiiniä tai keftatsidiimia vertailevien tutkimusten perusteella. Myyntiluvan haltija etsi potilasturvallisuustietokannasta tapauksia, jotka olivat sairastaneet kystistä fibroosia. Yhteensä 484 tapahtumaa löydettiin 273 tapauksesta. Näistä tehtiin yhteenveto, jota myyntiluvan haltija arvioi. Myyntiluvan haltija ei ole saanut suihkeena tai sumutteena annettavaan meropeneemiin liittyviä haittavaikutusilmoituksia. Käsiteltyjen tietojen perusteella myyntiluvan haltija katsoi, että kystistä fibroosia sairastavien potilaiden populaatiosta ilmoitettu turvallisuusprofiili vastaa yleistä turvallisuusprofiilia, ja että meropeneemia siedetään hyvin. Pahoinvointi ja muutokset maksan toimintaa mittaavissa testeissä ovat yleisimpiä riskejä, jotka kuitenkin häviävät meropeneemihoidon loppuessa.

Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan perusteluja hyväksyttävänä ja katsoi, että kystistä fibroosia koskeva erikoismaininta käyttöaiheissa on sijoitettava heti alahengitystieinfektioiden jälkeen:

### ***Keuhkoputkien ja keuhkojen infektiot kystisessä fibroosissa***

Lapsipopulaation osalta lääkevalmistekomitea on myyntiluvan haltijan kanssa yhtä mieltä siitä, että alaikärajaksi määritetään ”3 kuukautta”. Komitea kuitenkin katsoo, että maininta mahdollisuudesta käyttää lääkevalmistettä alle kolmen kuukauden ikäisten vauvojen ja vastasyntyneiden hoidossa on säilytettävä.

### **Komplisoituneet virtsatieinfektiot**

Tähän mennessä on tehty seitsemän AstraZenecan (AZ) tukemaa tutkimusta virtsatieinfektioista. Kaikki tutkimukset (yksi keskeinen ja kuusi tätä tukevaa) on toimitettu jo aiemmin alkuperäisen myyntilupahakemuksen mukana. AZ-tutkimuksissa komplisoituneet virtsatieinfektiot liittyivät rakenteellisiin ja/tai toiminnallisiin häiriöihin, joita ovat esimerkiksi eturauhasen liikakasvu, vesimunuainen, neurogeeninen rakko, virtsan palautuminen rakosta virtsanjohtimeen, kurouma, virtsakivet, kasvaimet, ylempien virtsateiden infektio tai prolapsi, kestokatetri tai samanaikainen urologinen, diagnostinen tai kirurginen toimenpide. Yhteenvetotiedot MIC-arvoista toimitettiin myös.

Kliiniset tutkimukset ja kliininen kokemus tukevat karbapeneemien ja myös meropeneemin sopivuutta virtsatieinfektioiden hoitoon. Kliinisissä ohjeissa suositellaan peneemejä komplisoituneen virtsatieinfektion hoitoon, eikä lääkkeitä eritellä tehon ja turvallisuuden osalta. Kun otetaan huomioon peneemejä koskeva farmakologinen tieto, vallitseva mikrobiologinen ympäristö, kliininen käytäntö ja kliiniset suositukset, peneemien lääketieteellinen tarve tietyissä tilanteissa ja se, että meropeneemia tulisi käyttää vain vaikeiden bakteeri-infektioiden hoidossa tai taudinaiheuttajien ollessa vastustuskykyisiä muille beetalaktaameille ja herkkiä meropeneemille, lääkevalmistekomitea katsoi, että seuraava sanamuoto valmisteyhteenvedon käyttöaiheissa voidaan hyväksyä:

### ***Komplisoituneet virtsatieinfektiot***

Komplisoituneita virtsatieinfektioita koskevat huomiot ovat samat niin aikuisten kuin lastenkin osalta. Lapsipopulaation osalta lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että alaikärajaksi määritetään ”3 kuukautta”. Komitea kuitenkin katsoo, että maininta mahdollisuudesta käyttää lääkevalmistettä alle kolmen kuukauden ikäisten vauvojen ja vastasyntyneiden hoidossa on säilytettävä.

### **Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot**

Alkuperäisen myyntilupahakemuksen aikaan toimitettu kliininen ohjelma käsitti viisi kliinistä tutkimusta, joihin osallistuneista vatsansisäistä infektiota sairastavista 1 150 potilaasta noin 580:tä



hoidettiin meropeneemilla. Alkuperäisen myyntilupahakemuksen jälkeen on tehty viisi muuta kliinistä tutkimusta, joihin on osallistunut noin 650 potilasta (tietoja meropeneemilla hoidettujen potilaiden lukumäärästä ei ole saatavilla). Myyntiluvan haltija toimitti myös luettelon vatsansisäisiin infektioihin liittyvistä taudinaiheuttajista sekä pienintä kasvua estävää pitoisuutta (MIC) koskevat yhteenvedotiedot kliinisissä tutkimuksissa havaituista yleisistä vatsansisäisten infektioiden taudinaiheuttajista.

Lääkevalmistekomitea totesi, että ehdotettu komplisoituneet vatsansisäiset infektiot -käyttöaihe on yhdenmukainen kliinisen dokumentaation sekä saadun kliinisen kokemuksen kanssa. Hoito-ohjeissa meropeneemi on suositeltu lääke, ja vatsansisäiset infektiot -käyttöaihe on hyväksytty kaikissa 29 Euroopan maassa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että seuraava sanamuoto käyttöaiheesta voidaan hyväksyä:

### ***Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot***

Vatsansisäisiä infektioita koskevat huomiot ovat samat niin aikuisten kuin lastenkin osalta. Lapsipopulaation osalta lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että alaikärajaksi määritetään ”3 kuukautta”. Komitea kuitenkin katsoo, että maininta mahdollisuudesta käyttää lääkevalmistetta alle kolmen kuukauden ikäisten vauvojen ja vastasyntyneiden hoidossa on säilytettävä.

### **Synnytyksenaikaiset ja -jälkeiset infektiot**

Alkuperäisen myyntilupahakemuksen aikaan toimitettu kliininen ohjelma käsitti yhden kliinisen tutkimuksen, johon osallistui noin 500 synnytykseen liittyviä tai gynekologisia infektioita sairastavaa potilasta. Heistä noin 250:tä hoidettiin meropeneemilla. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että meropeneemi oli erittäin tehokas gynekologisten bakteeri-infektioiden hoidossa. Meropeneemin kliininen ja bakteriologinen teho monoterapiana oli vastaava kuin klindamysiini-gentamysiini-yhdistelmähoidossa. Alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa esitetyt yhteenvedotiedot MIC-arvoista kliinisissä tutkimuksissa eristetyistä yleisistä gynekologisista taudinaiheuttajista on myös esitetty.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että olisi keinotekoista korostaa vain joitakin tiettyjä gynekologisia infektioita, koska tutkimuksissa saatu näyttö koski gynekologisia infektioita yleensä; tämä koskee etenkin tiettyjä käyttöaiheita, kuten episiotomiaa tai endometriittia. Lääkevalmistekomitea piti parempana luokitella nämä käyttöaiheet yleisempien otsikoiden alle, ja se hyväksyi seuraavan käyttöaiheen:

### ***Synnytyksenaikaiset ja -jälkeiset infektiot***

Käyttöaiheen havaittiin koskevan aikuisia ja lapsia, mutta myyntiluvan haltija ei toimittanut lapsia koskevia annossuosituksia. Tämän katsottiin kuitenkin olevan hyväksyttävää, koska käyttöaiheeksi oli ilmoitettu gynekologiset infektiot.

### **Komplisoituneet ihon ja ihon apuelinten infektiot**

Alkuperäisen myyntilupahakemuksen aikaan toimitettu kliininen ohjelma käsitti kuusi kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 950 ihon ja ihon apuelinten infektioita sairastavaa potilasta. Näistä noin 470:tä hoidettiin meropeneemilla. Alkuperäisen myyntilupahakemuksen jälkeen on tehty kaksi muuta kliinistä tutkimusta, joihin on osallistunut noin 1 050 potilasta. Näistä noin 520:tä hoidettiin meropeneemilla.

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei myyntiluvan haltijan toimittama dokumentaatio liiemmin edistänyt arviointia, koska tutkimukset sisälsivät joukon mitä erilaisimpia ihoinfektioita. Vaikeaa sidekudostulehdusta koskevaa vankkaa dokumentaatiota ei ollut, mikä ei ole täysin asianmukaista peneemien hyötyjä arvioitaessa. Karbapeneemien ja meropeneemin käyttöä komplisoituneissa ihon ja ihon apuelinten infektioiden hoidossa puoltaa nyt kuitenkin kliininen kokemus. Kun otetaan huomioon peneemien mikrobiologinen toiminta, vallitseva mikrobiologinen ympäristö, kliininen käytäntö, peneemien lääketieteellinen tarve tietyissä tilanteissa ja se, että meropeneemia tulisi käyttää vain

vaikkeiden bakteri-infektioiden hoidossa tai taudinaiheuttajien ollessa vastustuskykyisiä muille beetalaktaameille ja herkkiä meropeneemille, lääkevalmistekomitea katsoi, että seuraava käyttöaihe voidaan hyväksyä:

### ***Komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudosten infektiot***

Komplisoituneita ihon ja ihon apuelinten infektiota koskevat huomiot ovat samat niin aikuisten kuin lastenkin osalta. Lapsipopulaation osalta lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että alaikärajaksi määritetään ”3 kuukautta”. Komitea kuitenkin katsoo, että maininta mahdollisuudesta käyttää lääkevalmistetta alle kolmen kuukauden ikäisten vauvojen ja vastasyntyneiden hoidossa on säilytettävä.

### **Akuutti bakteriperäinen aivokalvotulehdus**

Alkuperäisen myyntilupahakemuksen aikaan toimitettu kliininen ohjelma käsitti neljä kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 220 aivokalvotulehdusta sairastavaa potilasta. Näistä noin 120:tä hoidettiin meropeneemilla. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että meropeneemi oli tehokas bakteriperäisen aivokalvotulehduksen hoidossa. Teho oli vastaava kuin kefotaksiimi-keftriaksoni-yhdistelmähoitossa. Kliinisissä tutkimuksissa eristettyjä yleisiä aivokalvotulehduksen taudinaiheuttajia koskevien MIC-arvojen yhteenvetotiedot on esitetty alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa.

Tutkimuksiin 3591IL/0065 ja 3591IL/0022 osallistui vain lapsipotilaita, mutta tutkimuksiin 3591IL/0020 ja 3591IL/0021 osallistui sekä lapsi- että aikuispotilaita. Meropeneemin sopivuutta akuuttia bakteriperäistä aivokalvotulehdusta sairastavien aikuisten hoitoon arvioitiin yllä mainittujen aikuispotilaiden perusteella sekä yleistämällä paljon suuremmasta, aivokalvotulehdusta sairastavien lasten ryhmästä saadut ja arvioidut tulokset tehokkuudesta. Tulosten yleistämistä pidetään luotettavana, koska aivokalvotulehduksen patofysiologia ja sen bakteerien etiologia on merkittävilta osin samanlainen aikuisilla ja lapsilla. On tosin muistettava, että annostelu lapsilla ja aikuisilla on kuitenkin erilainen (40 mg/kg lapsilla vastaa 2 g:n yksittäistä annosta aikuisilla).

Toimitettujen kliinisten tietojen puutteellisuudesta huolimatta lääkkeen kriittistä merkitystä ei tule unohtaa etenkin laajakirjoista beetalaktamaasia tuottavien vastustuskykyisten gramnegatiivisten kantojen osalta. Kliinisen kokemuksen katsotaan nyt puoltavan meropeneemin käyttöä aivokalvotulehduksen hoidossa, mikä on myös hyväksytty hoito-ohjeissa. Kun otetaan huomioon peneemien mikrobiologinen toiminta, vallitseva mikrobiologinen ympäristö, kliininen käytäntö, peneemien lääketieteellinen tarve tietyissä tilanteissa ja se, että meropeneemia tulisi käyttää vain vaikeiden bakteri-infektioiden hoidossa tai taudinaiheuttajien ollessa vastustuskykyisiä muille beetalaktaameille ja herkkiä meropeneemille, lääkevalmistekomitea katsoi, että ”akuutti bakteriperäinen aivokalvotulehdus” voidaan hyväksyä käyttöaiheeksi.

Lapsipopulaation osalta lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että alaikärajaksi määritetään ”3 kuukautta”. Komitea kuitenkin katsoo, että maininta mahdollisuudesta käyttää lääkevalmistetta alle kolmen kuukauden ikäisten vauvojen ja vastasyntyneiden hoidossa on säilytettävä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka näyttö oli rajallisempaa aikuisten kuin lasten osalta, meropeneemi on kuitenkin asianmukainen vaihtoehto hoidettaessa akuuttia bakteriperäistä aivokalvotulehdusta sairastavia aikuisia.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan sanamuodon:

### ***Akuutti bakteriperäinen aivokalvotulehdus***

#### **Kuumeista neutropeniaa sairastavien potilaiden hoito**

Alkuperäisen myyntilupahakemuksen aikaan toimitettu kliininen ohjelma käsitti kaksi kliinistä tutkimusta, joihin osallistuneista 470 potilaasta noin 230:tä hoidettiin meropeneemilla.

Lääkevalmistekomitea totesi, että neutropenia on tällä hetkellä hyväksytty käyttöaiheeksi useimmissa

jäsenvaltioissa. Kliinisen kokemuksen katsotaan nyt puoltavan meropeneemin käyttöä empiirisenä hoitona kuumeiseen neutropeniaan, mikä on myös hyväksytty hoito-ohjeissa. Kun otetaan huomioon tähän tilaan liittyvät bakteerit, vallitseva mikrobiologinen ympäristö, kliininen käytäntö, peneemien lääketieteellinen tarve tietyissä tilanteissa ja se, että meropeneemia tulisi käyttää vain vaikeiden bakteeri-infektioiden hoidossa tai taudinaiheuttajien ollessa vastustuskykyisiä muille beetalaktaameille ja herkkiä meropeneemille, lääkevalmistekomitea katsoi, että *kuumeisen neutropenian hoito* voidaan hyväksyä käyttöaiheeksi.

Huomiot ovat samat niin aikuisten kuin lastenkin osalta. Lapsipopulaation osalta lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että alaikärajaksi määritetään ”3 kuukautta”. Komitea kuitenkin katsoo, että maininta mahdollisuudesta käyttää lääkevalmistetta alle kolmen kuukauden ikäisten vauvojen ja vastasyntyneiden hoidossa on säilytettävä.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

***Meronemia voidaan käyttää kuumeilevien neutropeniatilaiden hoidossa, mikäli kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.***

Käsitteellisesti tarkasteltuna eri luokkiin kuuluvien bakteerilääkkeiden yhdistelmät voivat vaikuttaa tuntemattomiin taudinaiheuttajiin, parantaa tehoa antibiooteille vastustuskykyisiin taudinaiheuttajiin, kuten *P. aeruginosaan*, sekä estää tai vähentää antibioottiresistenssin syntymistä, ja niillä voidaan myös saavuttaa parempia kliinisiä ja bakteriologisia tuloksia. Tämä voi auttaa myös vähentämään antibiooteille vastustuskykyisten taudinaiheuttajien aiheuttamien, epäasianmukaisesti hoidettujen infektioiden horisontaalista siirtymistä. Lääketieteen asiantuntijat tekevät päätöksen meropeneemin käyttämisestä osana yhdistelmähoitoa potilaan yksilöllisen tilanteen, hoidettavan infektion, vallitsevan paikallisen bakteeriflooran ja bakteerien antibioottiresistenssiprofiilin mukaan.

Turvallisuusprofiili perustuu pääasiassa yhdellä lääkevalmisteella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin, ja koska markkinoilletulon jälkeisiä ilmoituksia yhdistelmähoitoa saavien potilaiden haittavaikutuksista on tullut vähän, näiden seikkojen perusteella ei voida tehdä yleistäviä päätelmiä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon ei ollut välttämätöntä sisällyttää erityistä mainintaa lääkevalmisteiden yhdistelmästrategioista, koska viralliset ohjeet ohjaavat kliinistä käytäntöä, kuten valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 on mainittu.

***Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.***

#### **Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa**

Lääkevalmistekomitean yhtenäistämä annostus aikuisille, nuorille ja yli 50 kg:n painoisille lapsille on 500 mg tai 1 g (annetaan kahdeksan tunnin välein). Lapsilla, joiden ikä on 3 kk (ja sen alle) – 11 vuotta ja joiden paino on enintään 50 kg, annostus on 10 tai 20 mg/kg (annetaan kahdeksan tunnin välein). Käyttöaiheet ovat seuraavat:

- Keuhkokuume, sekä sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume että sairaalasyntyinen keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot
- Synnytyksenaikaiset ja -jälkeiset infektiot (vain aikuisilla)
- Komplisoituneet ihon ja ihonalaiskudosten infektiot

Näiden käyttöaiheiden osalta lääkevalmistekomitea katsoi lääkkeen turvallisuusprofiilin arvioituaan, että 1 g:n annosta laskimonsisäisenä boluksena aikuisilla ja 20 mg:n annosta painokiloa kohden laskimonsisäisenä boluksena lapsilla ei tule ylittää. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan maininnan lisättäväksi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2:

***Turvallisuustiedot tukevat 2 g:n laskimonsisäistä bolusta tai vastaavaa lasten annosta 40 mg/kg boluksena vain rajallisesti.***

Kystisessä fibroosissa ilmenevien keuhkoputki- ja keuhkoinfektioiden osalta lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen annostuksesta, joka on 2 g kahdeksan tunnin välein aikuisille, nuorille ja yli 50 kilon painoisille lapsille ja 40 mg/kg kahdeksan tunnin välein lapsille, joiden ikä on 3 kk – 11 vuotta ja jotka painavat alle 50 kiloa. Suurempia annoksia tarvitaan erityisesti *Acinetobacter*- tai *P. aeruginosa* -bakteerien aiheuttamien infektioiden hoidossa. Pienempiä annoksia näiden infektioiden hoidossa tulee välttää optimaalista alhaisemmista pitoisuuksista aiheutuvan riskin vuoksi.

Akuutti bakteeriperäinen aivokalvotulehdus -käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan annostusehdotuksen, jonka mukaan aikuisille, nuorille ja yli 50 kg:n painoisille lapsille annetaan ainoastaan suurempi, 2 g:n annos kahdeksan tunnin välein. Lapsille, joiden ikä on 3 kk (ja sen alle) – 11 vuotta ja jotka painavat yli 50 kiloa, annostus on 40 mg/kg kahdeksan tunnin välein.

Minkään käyttöaiheen osalta annoksen muuttamista ei pidetty tarpeellisena maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min. Iäkkäiden potilaiden annostuksen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että yli 65 vuoden ikä ei sinänsä ole ongelma lääkkeen annostuksessa, mikäli potilaan kliininen tila ja munuaisten toiminta ei muutu merkittävästi.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostuksesta myyntiluvan haltija totesi, että vaikka annoksen ylärajan muuttamista 1 grammasta 2 grammaan ei ole tutkittu, näin kuitenkin toimitaan laajalti kliinisessä käytännössä.

Myyntiluvan haltijan suositus 15–30 minuutin infuusioajasta perustuu meropeneemin rekisteröinnin tueksi tehdyissä tehokkuustutkimuksissa käytettyihin annossuosituksiin.

#### **Kohta 4.3 – Vasta-aiheet**

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat tiedot, jotka myyntiluvan haltija on lisännyt valmisteyhteenvedon kohtaan 4.3 koskien yliherkkyyttä muille karbapeneemeihin kuuluville bakteerilääkkeille ja vakavaa yliherkkyyttä (esimerkiksi anafylaktinen reaktio, voimakas ihoreaktio) muuntyyppisille beetalaktaameihin kuuluville bakteerilääkkeille (esimerkiksi penisilliineille tai kefalosporiineille).

***Yliherkkyys muulle karbapeneemeihin kuuluvalla bakteerilääkkeelle***  
***Vakava yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, voimakas ihoreaktio) jollekin muulle beetalaktaameihin kuuluvalla bakteerilääkkeelle (esimerkiksi penisilliineille tai kefalosporiineille).***

#### **Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lääkevalmistekomitea totesi, että meropeneemin turvallisuusprofiili on hyvin tunnettu ja että yliherkkyyttä vakavat reaktiot mukaan luettuina on pidettävä karbapeneemeille tyypillisenä. Tämä huomioiden kohtaa 4.4 korjattiin yliherkkyyttä ja maha-suolikanavaa koskevien kappaleiden muutoksilla.

Lääkevalmistekomitea ehdotti, että kouristuksia ja maksareaktioita koskevat tiedot säilytetään, koska ne ohjaavat lääkettä määrääviä lääkäreitä noudattamaan varovaisuutta meropeneemin käytössä molemmat haittavaikutukset huomioiden.

Lääkevalmistekomitea päätti, että myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot olivat puutteellisia eivätkä riittävän vakuuttavia, minkä vuoksi mainintaa hoidon tarkkailusta maksatoksisuuden varalta ei katsottu voitavan poistaa.

#### **Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei probenesidin ja meropeneemin samanaikaisen annostelun odoteta aiheuttavan kliinisiä seurauksia, koska pitoisuudet nousevat rajallisesti. Lääkevalmistekomitea hyväksyi maininnan siitä, että valproiinihapon käyttöä on vältettävä Meronem-hoidon aikana. Antikoagulantteihin liittyvän mahdollisen yhteisvaikutuksen osalta lääkevalmistekomitea katsoo edelleen, että suun kautta otettavien antikoagulanttien vaikutukset voivat vahvistua samanaikaisen antibiootihoidon aikana.

#### **Kohta 4.6 – Raskaus ja imetys**

Lääkevalmistekomitea hyväksyi kohdan 4.6 raskautta ja imetystä koskeviin kohtiin esitetyn yhtenäistetyn ja muutetun sanamuodon, joka on ”Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation (EMA/CHMP/203927/2005, heinäkuu 2008)” -ohjeistuksen mukainen.

#### **Kohta 4.7 – Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tietoja ei ole saatavilla, mutta Meronemin ei oleteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman sanamuodon.

#### **Kohta 4.8 – Haittavaikutukset**

Lääkevalmistekomitea totesi, että myyntiluvan haltijan toimittamissa tutkimuksissa tai arvioinneissa oli tietoja muutamista meropeneemin aiheuttamista kouristustapauksista. Koska tätä reaktiota pidetään karbapeneemien ryhmässä merkittävänä ja koska valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 on muita karbapeneemeja koskeva maininta, lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan maininnan Meronemin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4:

***Karbapeneemeihin kuuluvilla bakteerilääkkeillä, mukaan luettuna meropeneemi, annettavan hoidon aikaisia kouristuskohtauksia on ilmoitettu harvoin (katso kohta 4.8).***

Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea päätti, että haittavaikutukset ”kohonnut veren kreatiiniinipitoisuus” ja ”kohonnut veren ureapitoisuus” on mainittava Meronemin yhtenäistetystä valmisteyhteenvedosta ”melko harvinaisina haittavaikutuksina”.

#### **Kohta 4.9 – Yliannostus**

Lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä siitä, että Meronemin tahallinen yliannostus on epätodennäköistä, mutta tahaton yliannostus on mahdollista etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti, lääkevalmiste eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Meronem ja sen metaboliitit poistuvat hemodialyysissä.

#### **Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka**

Lääkevalmistekomitea totesi, että EU:n jäsenvaltiot eivät pidä CLSI-herkkyysrajoja tarpeellisena EUCAST-herkkyysrajojen lisäksi. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea päätti yksimielisesti, että CLSI-järjestelmä on tarpeeton heti, kun EUCAST-herkkyysrajat ovat saatavilla. Näin ollen CLSI:tä koskeva kappale poistettiin ja tähän EU:n yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon määritettiin tarvittavaksi vain EUCAST-tiedot. Myös vaikutuskirjoa koskevaan taulukkoon tehtiin muutoksia.

Myös kohtia ”Eliöt, joita vastaan hankittu vastustuskyky voi olla ongelma” ja ”Luonnostaan vastustuskykyiset organismit” muutettiin.

## **Kohta 5.2 – Farmakokinetiikka**

Lääkevalmistekomitea tarkasti myyntiluvan haltijan toimittaman tätä kohtaa koskevan ehdotuksen ja piti sitä hyväksyttävänä. Erityisesti vastasyntyneitä koskevaa alakohtaa pidettiin hyvänä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tätä kohtaa koskevan yhtenäistetyn tekstin.

## **Kohta 5.3 – Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lääkevalmistekomitea katsoi, että meropeneemilla on suhteellisen matala akuutti toksisuus, vaikka munuaisvaikutuksia on havaittu hiirillä 2 200 mg/kg annoksella, koirilla 2000 mg/kg annoksella ja apinoilla 500 mg/kg annoksella. Lääkevalmistekomitea hyväksyi valmisteyhteenvedon tätä kohtaa koskevat muutokset, joissa mainitaan hiirien, koirien ja apinoiden munuaisvaikutukset. Valmisteyhteenvedon kohtaan 5.3 lisättiin muutoksia, jotka koskivat lääkevalmisteen vaikutuksia jyräjoiden keskushermostoon.

## **Kohta 6.1 – Apuaineet**

Toimitettujen laatutietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että vedetön natriumkarbonaatti on valmisteen ainoa inaktiivi ainesosa. Sen lisääminen edistää lääkeaineen liukenemista, kun liuoksen pH-arvo nousee meropeneemin karboksyyliiryhmän pKa-arvon yli.

## **Kohta 6.2 – Yhteensopimattomuudet**

Toimitettujen laatutietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

## **Kohta 6.3 – Kesto aika**

Laatuosion tietoja valmisteiden stabiiliudesta täydennetään uusimmilla tiedoilla, joiden mukaan kesto aika voi olla 4 vuotta, kun valmisteita säilytetään enintään 30 °C:n lämpötilassa. Lääkevalmistekomitea päätti, että kohdassa on oltava käyttöön valmistettuja liuoksia koskeva maininta ”käytettävä välittömästi”, koska 5-prosenttinen glukoosi hajoaa hyvin nopeasti. Sen vuoksi valmisteyhteenvedon kohdassa 6.3 mainitaan, että käyttöön valmistetut liuokset on käytettävä 1 tunnin kuluessa (aika sisältää kyseisen liuoksen valmistamisen sekä laskimonsisäisen injektion tai valmistetun liuoksen infuusion keston).

## **Kohta 6.4 – Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Toimitettujen laatutietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että lääkevalmistetta ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa ja että käyttöön valmistettu liuos ei saa jäätyä.

## **Kohta 6.5 – Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Toimitettujen laatutietojen perusteella lääkevalmistekomitea muutti tämän kohdan tekstiä maininnalla, että lääkevalmistetta on saatavana 1 tai 10 ampullin pakkausko'oissa ja että kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Kohta 6.6 – Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Toimitettujen laatutietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että laskimonsisäisenä bolusinjektiona annettaessa meropeneemiin on lisättävä steriiliä vettä injektiota varten ja että laskimonsisäistä infuusiota varten meropeneemiampullien sisältö voidaan sekoittaa suoraan 0,9-prosenttiseen natriumkloridi- tai 5-prosenttiseen glukoosi-injektiooliuokseen.

## **EMEAN TIE TEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn tavoitteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen,

- myyntiluvan haltijan ehdotusta valmisteyhteenvedoksi, myyntipäällyksmerkinnöiksi ja pakkausselosteeksi on arvioitu toimitettujen tietojen ja komiteassa käydyin tieteellisen keskustelun perusteella,

CHMP suositteli niiden myyntiluvan/-lupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat Meronemia ja sen rinnakkaisnimiä (katso liite I) koskevassa liitteessä III. Myyntiluvan ehdot on esitetty liitteessä IV.

**LIITE III**

**VALMISTEYHTEENVETO,  
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

**Huomautus: Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste on voimassa oleva versio komission päätös hetkellä.**

**Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saattavat valmistetiedot ajan tasalle vaaditulla tavalla. Sen vuoksi valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.**



## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg  
Yksi injektio-pullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg meropeneemia.

Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g  
Yksi injektio-pullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g meropeneemia.

Apuaineet:

Yksi 500 mg:n injektio-pullo sisältää 104 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 2,0 MEkv natriumia (noin 45 mg).

Yksi 1 g:n injektio-pullo sisältää 208 mg natriumkarbonaattia, joka vastaa noin 4,0 MEkv natriumia (noin 90 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Meronem on tarkoitettu aikuisille ja yli 3 kuukauden ikäisille lapsille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalassa saatu keuhkokuume
- Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot
- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot
- Akuutti bakteerimeningiitti.

Meronemia voidaan käyttää hoidettaessa kuumeisia neutropeenisiä potilaita, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tavalliset annossuositukset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Käytettävän meropeneemi-annoksen ja hoidon keston määrittelyssä tulee ottaa huomioon hoidettava

infektiotyypin, infektion vaikeusaste ja potilaan kliininen vaste.

Joidenkin infektiotyyppien hoidossa, kuten *Pseudomonas aeruginosa* tai *Acinetobacter spp:n* aiheuttamat sairaalasyntyiset infektiot, annos 2 g:aan asti 3 kertaa vuorokaudessa aikuisilla ja nuorilla ja 40 mg/kg asti 3 kertaa vuorokaudessa lapsilla saattaa olla tarkoituksenmukainen.

Erityistä harkintaa annoksen suhteen tarvitaan hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. lisätietoja alemmalla).

#### Aikuiset ja nuoret

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalasta saatu keuhkokuume	500 mg tai 1 g
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	2 g
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	500 mg tai 1 g
Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset infektiot	500 mg tai 1 g
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	500 mg tai 1 g
Akuutti bakteerimeningiitti	2 g
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	1 g

Meropeneemia annetaan tavallisesti laskimonsisäisenä infuusiona noin 15-30 minuutin aikana (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6).

Vaihtoehtoisesti annoksia 1 g:aan asti voidaan antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin 5 minuutin aikana. 2 g annoksen laskimonsisäisen bolusinjektion käytöstä aikuisilla on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Aikuisilla ja nuorilla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 51 ml/min, tulee annosta pienentää alla olevan taulukon mukaisesti. Näiden annossuositusten soveltamisesta 2 g:n yksikköannokseen on saatavilla vain rajoitetusti tietoa.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos (perustuu yksikköannokseen 500 mg tai 1 g tai 2 g, ks. taulukko yllä)	Annosväli
26-50	yksi yksikköannos	12 tuntia
10-25	puoli yksikköannosta	12 tuntia
<10	puoli yksikköannosta	24 tuntia

Meropeneemi eliminoidaan hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa. Tarvittava meropeneemi-annos tulee antaa hemodialyysihoidon jälkeen.

Peritoneaalidialyysiä saaville potilaille ei ole tiedossa annossuosituksia.

#### Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

#### Annos iäkkäillä potilailla

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa valmistetta iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali tai kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min.

#### Lapset

##### Alle 3 kuukauden ikäiset lapset

Meropeneemin tehosta ja turvallisuudesta alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole tietoa ja

optimaalisia annoksia ei ole identifioitu. Perustuen rajattuihin farmakokineettisiin tietoihin saattaa kuitenkin annos 20 mg/kg 8 tunnin välein olla sopiva (ks. kohta 5.2).

*3-kuukautiset – 11-vuotiaat ja alle 50 kg painavat lapset*

Suosittelut annos on esitetty alla olevassa taulukossa:

Infektio	Annos 8 tunnin välein
Keuhkokuume, mukaan lukien sairaalan ulkopuolelta ja sairaalassa saatu keuhkokuume	10 tai 20 mg/kg
Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken- ja keuhkotulehdukset	40 mg/kg
Komplisoituneet virtsatieinfektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot	10 tai 20 mg/kg
Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen infektiot	10 tai 20 mg/kg
Akuutti bakteerimeningiitti	40 mg/kg
Kuumeisten neutropeenisten potilaiden hoito	20 mg/kg

*Yli 50 kg painavat lapset*

Aikuisten annosta tulee käyttää.

Valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole kokemusta.

Meropeneemi annetaan tavallisesti laskimonsisäisenä infuusiona noin 15-30 minuutin aikana (ks. kohta 6.2, 6.3 ja 6.6). Vaihtoehtoisesti annokset 20 mg/kg asti voidaan antaa laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin 5 minuutin aikana. 40 mg/kg annoksen laskimonsisäisen bolusinjektion käytöstä lapsilla on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemisukuiselle antibiootille.

Vakava yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vakava ihoreaktio) jollekin muun tyyppiselle beetalaktaamiantibiootille (esim. penisilliini tai kefalosporiini).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa meropeneemi potilaan hoidoksi on otettava huomioon karbapeneemityyppisten antibakteeristen aineiden käyttösuositukset, jotka perustuvat infektion vaikeusasteeseen, muiden sopivien antibakteeristen aineiden resistenssitilanteeseen ja riskiin sille, että kyseessä olisikin karbapeneemiresistentti bakteeri.

Kuten kaikkien beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, vakavia ja toisinaan kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita on raportoitu (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Karbapeneemeille, penisillineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille yliherkät potilaat saattavat olla yliherkkiä myös meropeneemille. Ennen meropeneemihoidon aloittamista aikaisemmat yliherkkyysreaktiot beetalaktaamiantibiooteille tulee selvittää huolellisesti.

Jos vakava allerginen reaktio esiintyy, hoito tulee keskeyttää ja ryhtyä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

Antibiooteihin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikilla antibiooteilla, myös meropeneemillä, ja se saattaa olla vakavuudeltaan lievistä henkeä uhkaavaan. Siksi sen mahdollisuus on syytä ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli Meronemin käytön yhteydessä tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Meropeneemihoidon lopettamista ja spesifisen *Clostridium difficile* -hoidon aloittamista tulee harkita. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei tule antaa.

Epileptisiä kohtauksia on raportoitu harvakseltaan karbapeneemihoidon, myös meropeneemin aikana

(ks. kohta 4.8).

Maksan toimintaa tulee seurata tarkasti meropeneemihoidon aikana maksatoksisuusriskin vuoksi (maksan toimintahäiriö, johon liittyy kolestaasi ja sytolyysi) (ks. kohta 4.8).

Käyttö potilailla, joilla on maksasairauksia: Maksan toimintaa on tarkkailtava meropeneemihoidon aikana, jos potilailla on ollut aiemmin maksasairauksia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista (ks. kohta 4.2).

Meropeneemihoido saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa tai epäsuorassa Coombsin kokeessa.

Meropeneemin ja valproaatin/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Meronem sisältää natriumia.

Meronem 500 mg: 500 mg:n annos sisältää natriumia noin 2,0 MEkv, mikä tulee huomioida potilailla, jotka noudattavat natrium-rajoitettua dieettiä.

Meronem 1 g: 1 g:n annos sisältää natriumia noin 4,0 MEkv, mikä tulee huomioida potilailla, jotka noudattavat natrium-rajoitettua dieettiä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia probenesidiä lukuun ottamatta ei ole tehty.

Probenesidi kilpailee meropeneemin kanssa aktiivisesta tubulaarisesta sekreetiosta ja estää siten meropeneemin erittymisen munuaisten kautta pidentäen meropeneemin puoliintumisaikaa ja nostaa sen pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos probenesidiä käytetään samanaikaisesti meropeneemin kanssa.

Meropeneemin mahdollista vaikutusta muiden lääkkeiden proteiineihin sitoutumiseen tai metaboliaan ei ole tutkittu. Sen sitoutuminen proteiineihin on kuitenkin niin vähäistä, että yhteisvaikutukset muiden yhdisteiden kanssa eivät ole todennäköisiä tällä mekanismilla.

Seerumin valproaattipitoisuuksien alentumista on raportoitu, kun valproaattia on käytetty samanaikaisesti karbapeneemien kanssa. Tällöin seerumin valproaattipitoisuuksissa on havaittu 60-100 % alentumista noin kahden vuorokauden yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen nopeasta alkamisesta ja pitoisuuksien alenemisen suuruudesta johtuen valproaatin ja karbapeneemien samanaikaista käyttöä ei pidetä hallittavissa olevana ja sitä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

##### *Oraaliset antikoagulantit*

Samanaikainen antibioottien ja varfariinin käyttö saattaa lisätä varfariinin antikoagulanttista vaikutusta. Useita raportteja on saatu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, lisääntyneestä antikoagulanttista vaikutuksesta potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti antibiootteja. Riski saattaa vaihdella infektiosta, iästä ja potilaan yleisestä tilasta riippuen niin, että antibioottien osuutta INR (international normalised ratio)-arvon suurenemisesta on vaikea arvioida. On suositeltu, että INR:ä tulee seurata tiheästi antibioottien ja oraalisten antikoagulanttien samanaikaisen käytön aikana ja jonkin aikaa hoidon loppumisen jälkeen.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Meropeneemin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja tai ne ovat rajallisia. Eläinkokeissa ei ole osoitettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

Lähinnä turvatoimena, on parempi välttää meropeneemin käyttöä raskauden aikana.

### Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö meropeneemi ihmisen äidinmaitoon. Eläimillä meropeneemi erittyy vähäisessä määrin maitoon. Päätös keskeytetäänkö rintaruokinta vai meropeneemihoito tulee tehdä ottaen huomioon naiselle hoidosta saatava hyöty.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia meropeneemin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

Tarkasteltaessa 4 872 potilasta, joilla oli yhteensä 5 026 hoitoaltistusta Meronemille, eniten raportoidut meropeneemiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (2,3 %), ihottuma (1,4 %), pahoinvointi/oksentelu (1,4 %) ja antopaikassa esiintyvä tulehdus (1,1 %). Yleisimmät laboratoriokokein havaitut meropeneemiin liittyvät raportoidut haittavaikutukset olivat trombosytoosi (1,6 %) ja kohonneet maksaentsyymit (1,5-4,3 %).

Taulukkoon listattuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydeksi on merkitty ”tuntematon”, ei tullut esiin niillä 2 367 potilaalla, jotka osallistuivat myyntilupaa edeltäneisiin intravenooseihin ja intramuskulaarisiin meropeneemitutkimuksiin. Ko. haittavaikutuksia on raportoitu vasta markkinoilletulon jälkeen.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Tapahtuma</b>
Infektiot	melko harvinainen	suun ja emättimen kandidoosi
Veri ja imukudos	yleinen	trombosytomia
	melko harvinainen	eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia
	tuntematon	agranyloosytoosi, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	tuntematon	angioedeema, anafylaksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Hermosto	yleinen	päänsärky
	melko harvinainen	parestesia
	harvinainen	kouristukset (ks. kohta 4.4)
Ruuansulatuselimistö	yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	tuntematon	antibiootteihin liittyvä koliitti (ks. kohta 4.4)
Maksa ja sappi	yleinen	seerumin transaminaasiarvojen, alkaalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudos	melko harvinainen	kohonnut veren bilirubiini
	yleinen	ihottuma, kutina
	melko harvinainen	nokkosihottuma
	tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Erythema multiforme

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Tapahtuma</b>
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	veren kreatiniinitason kohoaminen, veren ureatason kohoaminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen melko harvinainen tuntematon	tulehdus, kipu tromboflebiitti antopaikassa esiintyvä kipu

#### 4.9 Yliannostus

Suhteellinen yliannostus saattaa olla mahdollinen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jos annosta ei ole tarkastettu kohdan 4.2 mukaisesti. Markkinoille tulon jälkeinen suppea kokemus on osoittanut, että yliannoksen jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset ovat samoja kuin kohdassa 4.8 mainitut, ja ne ovat yleensä lieviä ja häviävät hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen seurauksena. Oireenmukaista hoitoa on harkittava.

Terveillä henkilöillä valmiste eliminoituu nopeasti munuaisten kautta.

Meropeneemi ja sen metaboliitti eliminoituvat hemodialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH02

#### Vaikutustapa

Meropeneemi saavuttaa bakterisidisen vaikutuksensa estämällä grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien bakteerisolun seinämän synteesiä sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP).

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) suhde

Kuten muillakin beetalaktaamiantibiooteilla ajan, jonka kuluessa meropeneemin pitoisuudet ylittävät pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden ( $T > MIC$ ), on osoitettu korreloivan parhaiten tehoon. Prekliinisissä malleissa meropeneemi oli aktiivinen, kun plasman pitoisuudet ylittivät infektoivien patogeenien MIC-arvot noin 40 % annosteluvälistä. Tätä tavoitetta ei ole kliinisesti osoitettu.

#### Resistenssimekanismi

Bakteerien resistenssi meropeneemille voi johtua: (1) gramnegatiivisen bakteerin ulkokalvon heikenneestä läpäisevyydestä (johtuu alentuneesta poriiniproteiinituotannosta), (2) penisilliiniä sitovien kohdeproteiinien alentuneesta affiniteetista, (3) efflux-pumppumeکانismikomponenttien lisääntyneestä ilmentymisestä ja (4) karbapeneemejä hydrolysoivien beetalaktamaasien tuotannosta.

Karbapeneemiresistenteistä bakteereista johtuneita lokalisoituneita infektioryppäitä on raportoitu Euroopan Unionin alueella.

Meropeneemin ja kinolonien, aminoglykosidien, makrolidien ja tetrasykliinien ryhmiin kuuluvien aineiden välillä ei ole kohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Mikro-organismit voivat kuitenkin olla resistenttejä useammalle kuin yhdelle mikrobilääkeryhmälle, kun kyseessä olevaan resistenssimekanismiin liittyy läpäisykyvyttömyys ja/tai efflux-pumppumeکانismit.

#### Raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliiniset MIC-testauksen raja-arvot on esitetty alla.

EUCAST:n kliiniset MIC-raja-arvot meropeneemille (2009-06-05, v 3.1)

Organismi	Herkkä (S) (mg/l)	Resistentti (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas</i>	≤2	>8
<i>Acinetobacter</i>	≤2	>8
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G	≤2	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2	>2
Muut streptokokit	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	ks. alla kohta 3	ks. alla kohta 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤0,25	>0,25
Grampositiiviset anaerobit	≤2	>8
Gramnegatiiviset anaerobit	≤2	>8
Lajeihin liittymättömät raja-arvot <sup>5</sup>	≤2	>8

<sup>1</sup> Meningiitissä meropeneemin raja-arvot *Streptococcus pneumoniaelle* ja *Haemophilus influenzaelle* ovat 0,25/1 mg/l

<sup>2</sup> Kannat, joiden MIC-arvot ylittävät S/I-raja-arvot, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Minkä tahansa sellaisen isolaatin tunnistaminen ja antimikrobinen herkkyystesti tulee toistaa, ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti tulee lähettää referenssilaboratorioon. Kannat tulisi raportoida resistenteiksi siihen saakka, kunnes saatavilla on näyttöä kliinisestä vasteesta varmistetuille isolaateille, joiden MIC ylittää tämänhetkisen resistenssiraja-arvon (kursiivilla).

<sup>3</sup> Stafylokokkien herkkyys meropeneemille voidaan päätellä metisilliiniherkkydestä.

<sup>4</sup> Meropeneemin raja-arvot *Neisseria meningitidikselle* koskevat ainoastaan meningiittiä.

<sup>5</sup> Lajeihin liittymättömät raja-arvot on määritelty ensisijaisesti PK/PD-tiedoista ja ne ovat tiettyjen lajien MIC-jakaumista riippumattomia. Niitä käytetään lajeilla, joita ei ole mainittu taulukossa eikä alaviitteissä.

-- = Herkkyystestiä ei suositella, koska lajit ovat epäotollinen kohde ko. läikehoidolle.

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajoittain, ja paikalliset resistenssitiedot ovat toivottavia, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektiota. Tarvittaessa tulee kääntyä asiantuntijan puoleen, jos paikallinen resistenssin yleisyys on sellainen, että lääkeaineen käyttäminen ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalaista.

Alla olevassa taulukossa mainitut patogeenit on listattu kliinisen kokemuksen ja hoitosuosituksen perusteella.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkät)<sup>£</sup>

*Staphylococcus*-lajit (metisilliinille herkät) mukaan lukien *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (ryhmä B)

*Streptococcus milleri* -ryhmä (*S. anginosus*, *S. constellatus*, ja *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (ryhmä A)

Gramnegatiiviset aerobit

*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*

#### Grampositiiviset anaerobit

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
*Peptostreptococcus*-lajit (mukaan lukien *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

#### Gramnegatiiviset anaerobit

*Bacteroides caccae*  
*Bacteroides fragilis*-ryhmä  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

#### Lajit, joilla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma

##### Grampositiiviset aerobit

*Enterococcus faecium*<sup>S†</sup>

##### Gramnegatiiviset aerobit

*Acinetobacter*-lajit  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

#### Syynnäisesti resistentit organismit

##### Gramnegatiiviset aerobit

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella*-lajit

#### Muut mikro-organismit

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

<sup>S</sup>Lajit, joilla on osoitettu luontainen keskitason herkkyys.

<sup>‡</sup>Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä meropeneemille.

<sup>†</sup>Resistenssiaste  $\geq 50$  % yhdessä tai useammassa EU-maassa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Terveillä henkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin tunti; keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 0,25 l/kg (11-27 l) ja keskimääräinen puhdistuma 250 mg annoksella on 287 ml/min, arvo laskee 205 ml:aan/min 2 g annoksella. 30 minuutin kuluessa infusoidut 500, 1 000 ja 2 000 mg annokset antavat keskimääräisiksi  $C_{\max}$ -arvoiksi 23, 49 ja 115 mikrog/ml, vastaavat AUC-arvot olivat 39,3, 62,3 ja 153 mikrog.h/ml. 5 minuutin infuusion jälkeen  $C_{\max}$ -arvot ovat 500 mg annoksella 52 ja 1 000 mg annoksella 112 mikrog/ml. Kun toistuvia annoksia annostellaan 8 tunnin välein henkilöille, joilla on normaali munuaisten toiminta, meropeneenin kumuloitumista ei tapahdu.

Kun 12 potilaan tutkimuksessa annosteltiin postoperatiivisesti 1 000 mg meropeneemiä 8 tunnin välein

intra-abdominaalisiin infektioihin, osoitettiin terveiden henkilöiden arvoihin verrattavissa oleva  $C_{max}$ -arvo ja puoliintumisaika, mutta jakautumistilavuus oli suurempi (27 l).

#### Jakautuminen

Meropeneemin keskimääräinen sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 2 % ja se oli riippumaton pitoisuudesta. Nopean annostelun (korkeintaan 5 min) jälkeen farmakokinetiikka on biekspotentiaalinen, mutta tämä on vähemmän ilmeistä 30 minuutin infuusion jälkeen. Meropeneemin on osoitettu tunkeutuvan helposti moniin elimistön nesteisiin ja kudoksiin, mukaan lukien keuhkot, keuhkoputkien eritteet, sappi, aivo-selkäydinneste, gynekologiset kudokset, iho, faskia, lihakset ja vatsakalvon tulehdusnesteet.

#### Metabolia

Meropeneemi metaboloituu beetalaktaamikierron hydrolyysissä ja tuottaa mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin. Verrattuna imipeneemiin meropeneemilla on osoitettu *in vitro* alentunut herkkyys ihmisen dehydropeptidaasi-I (DHP-I) hydrolyysille, eikä DHP-I-estäjän samanaikainen annostelu ole tarpeen.

#### Eliminaatio

Meropeneemi erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta; noin 70 % (50-75 %) annoksesta erittyy muuttumattomana 12 tunnin kuluessa. 28 % on todettavissa mikrobiologisesti vaikuttamattomana metaboliittina. Ulosteen kautta eliminoituu vain noin 2 % annoksesta. Mitattu munuaispuhdistuma ja probenesidin vaikutus osoittavat, että meropeneemi läpikäy sekä suodattumisen että tubulaarisen erittymisen.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa suuremman plasman AUC-arvon ja pitemmän puoliintumisaajan meropeneemille. AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi potilailla, joilla oli keskivaikea vajaatoiminta (CrCl 33-74 ml/min), 5-kertaiseksi vaikeassa vajaatoiminnassa (CrCl 4-23 ml/min) ja 10-kertaiseksi hemodialyysipotilailla (CrCl <2 ml/min) terveisiin henkilöihin verrattuna (CrCl >80 ml/min). Mikrobiologisesti vaikuttamattoman metaboliitin AUC-arvo oli myös huomattavasti suurempi potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Annoksen sovittamista suositellaan potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Meropeneemi puhdistuu hemodialyysissä, jonka aikainen puhdistuma on noin 4 kertaa suurempi kuin anuriapotilailla.

#### Maksan vajaatoiminta

Tutkimus alkoholikirroosista kärsivillä potilailla ei osoittanut maksasairaudella olevan mitään vaikutusta meropeneemin farmakokinetiikkaan toistettujen annosten jälkeen.

#### Aikuiset

Farmakokineettiset tutkimukset eivät ole osoittaneet merkitseviä farmakokineettisiä eroja niiden potilaiden ja terveiden henkilöiden välillä, joiden munuaisten toiminta oli samanlainen. Populaatiomalli, joka kehitettiin tiedoista 79 potilaalta, joilla oli intra-abdominaalinen infektio tai keuhkokuume, osoitti sentraalivolyymin riippuvuuden painosta ja puhdistuman riippuvuuden kreatiiniinipuhdistumasta ja iästä.

#### Lapset

Infektiota sairastavilla vauvoilla ja lapsilla tehdyssä farmakokinetiikkatutkimuksessa 10, 20 ja 40 mg/kg annoksilla osoitettiin  $C_{max}$ -arvo, joka oli suurin piirtein sama kuin aikuisilla 500, 1 000 ja 2 000 mg annosten jälkeen. Vertailu osoitti farmakokinetiikan yhdenmukaisuuden annosten ja puoliintumisaajan välillä, arvot vastasivat aikuisten arvoja kaikilla muilla paitsi nuorimmilla lapsilla (<6 kuukautta  $t_{1/2}$  1,6 h). Keskimääräinen meropeneemin puhdistuma oli 5,8 ml/min/kg (6-12 vuotiaat), 6,2 ml/min/kg (2-5 vuotiaat), 5,3 ml/min/kg (6-23 kk) ja 4,3 ml/min/kg (2-5 kk). Noin 60 % annoksesta erittyy virtsaan 12 tunnin kuluessa, 12 % metaboliittina. Meropeneemin pitoisuudet meningiittiä sairastavien lasten aivo-selkäydinnesteessä ovat noin 20 % senhetkisistä plasmapitoisuuksista, vaikkakin yksilöiden väliset erot ovat merkitseviä.

Meropeneemin farmakokinetiikan perusteella infektiohoitoa tarvitsevilla vastasyntyneillä puhdistuma oli suurempi niillä vastasyntyneillä, joiden kronologinen tai sikiöikä oli korkeampi, ja keskimääräinen puoliintumisaika oli 2,9 h. Monte Carlo –simulaatioon perustuva populaatiofarmakokinetiikkamalli osoitti, että 20 mg/kg annoksella 8 tunnin välein saavutettiin *P. aeruginosalla* 60 %:n T>MIC-arvo 95 %:lla ennenaikaisista ja 91 %:lla täysiaikaisista vastasyntyneistä.

#### Iäkkäät potilaat

Farmakokineettiset tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä (65-80 v) ovat osoittaneet plasmapuhdistuman alenemisen, mikä korreloi ikään liittyvään kreatiniinipuhdistuman alenemiseen ja vähäisempään munuasiin liittymättömään puhdistumaan. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen vanhuspotilailla, ellei kyseessä ole keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeet viittaavat siihen, että munuaiset sietävät meropeneemia hyvin. Histologisia viitteitä munuaistubulusvaurioista havaittiin hiirillä ja koirilla kerta-annoksen jälkeen vain annoksilla 2 000 mg/kg tai sen yli ja apinoilla annoksilla 500 mg/kg 7 päivää kestäneessä tutkimuksessa.

Keskushermosto sietää yleensä meropeneemia hyvin. Keskushermostovaikutuksia todettiin jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa yli 1 000 mg/kg annoksilla.

Meropeneemin iv-annossa LD<sub>50</sub> on jyrsijöillä yli 2 000 mg/kg.

Kuusi kuukautta kestäneissä toistuvien annosten tutkimuksissa havaittiin vain vähäisiä muutoksia, mm. punasolujen määrän vähenemistä koirilla.

Tavanomaisissa kokeissa meropeneemillä ei havaittu mutageenisia vaikutuksia eikä toksisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn (teratogeeniset vaikutukset mukaan lukien) annettaessa sitä rotille korkeintaan 750 mg/kg annoksilla ja apinoille korkeintaan 360 mg/kg annoksilla.

Apinoilla tehdyssä esitutkimuksessa keskenmenojen määrä lisääntyi annoksen ollessa 500 mg/kg.

Nuorilla eläimillä ei todettu täysikasvuisia eläimiä suurempaa herkkyyttä meropeneemille. Laskimonsisäinen lääkemuoto oli eläinkokeissa hyvin siedetty.

Meropeneemin ainoan metaboliitin toksisuus osoittautui eläinkokeissa yhtä vähäiseksi kuin meropeneemillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Meronem 500 mg: vedetön natriumkarbonaatti

Meronem 1 g: vedetön natriumkarbonaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Meronemia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Valmis iv-injektio -tai infuusioneste tulee käyttää välittömästi. Aikaväli liuoksen valmistamisen aloittamisesta intravenoosin injektion tai infuusion lopettamiseen ei saa ylittää yhtä tuntia.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Käyttövalmis liuos ei saa jäättyä.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Meronem 500 mg

674 mg jauhetta 20 ml lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa (harmaa halobutylikuminen tulppa alumiinisuojuksella).

Meronem 1 g:

1 348 mg jauhetta 30 ml lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa (harmaa halobutylikuminen tulppa alumiinisuojuksella).

Lääkevalmiste on saatavilla yhden tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

##### Injektio

Bolusinjektiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se injektioihin käytettävään steriiliin veteen.

##### Infuusio

Infuusiona laskimoon annettava meropeneemi saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se suoraan 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-infuusionesteeseen.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annostelussa tulee noudattaa normaalia aseptiikkaa.

Liuosta on ravistettava ennen käyttöä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Suomen Lääkelaitoksen kotisivuilta.

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

meropeneemi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg vedetöntä meropeneemia.  
Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g vedetöntä meropeneemia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Vedetön natriumkarbonaatti. Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
1 injektio- tai infuusiopullo  
10 injektio- tai infuusiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suonensisäiseen käyttöön.  
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Käyttövalmis liuos: valmis iv-injektio -tai infuusioneste tulee käyttää välittömästi. Aikaväli liuoksen valmistamisen aloittamisesta intravenoosin injektion tai infuusion lopettamiseen ei saa ylittää yhtä tuntia.

Käyttövalmis liuos ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI (INJEKTIOPULLO)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Meropenem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Meropenem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

meropeneemi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg vedetöntä meropeneemia.

Meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g vedetöntä meropeneemia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Vedetön natriumkarbonaatti. Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

1 injektio-pullo

10 injektio-pulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suonensisäiseen käyttöön.

Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Käyttövalmis liuos: Käytettävää yhden tunnin kuluessa. Ei saa jäättyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

{Nimi}

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

## **PAKKAUSSELOSTE**

## PAKKAUSSELOSTE

### **Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten** **Meronem ja muut kauppanimet (ks. liite I) 1 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten**

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

meropeneemi

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

#### **Tässä pakkausselosteessa esitetään:**

1. Mitä Meronem on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Meronemiä
3. Miten Meronemiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Meronemin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

### **1. MITÄ MERONEM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

Meronem kuuluu karbapeneemiantibioottien ryhmään. Meronem tappaa bakteereja, jotka voivat aiheuttaa vakavia infektiota.

- Tulehdus keuhkoissa (keuhkokuume)
- Kystiseen fibroosiin liittyvät keuhkoputken ja keuhkotulehdukset
- Komplisoituneet virtsatie-tulehdukset
- Komplisoituneet vatsaontelon tulehdukset
- Synnytyksen aikaiset ja jälkeiset tulehdukset
- Komplisoituneet ihon ja pehmytkudoksen tulehdukset
- Akuutti bakteeritulehdus aivoissa (meningiitti).

Meronemia voidaan käyttää myös neutropeniapotilaiden hoitoon, joilla epäillään olevan bakteeritulehduksesta johtuva kuume.

### **2. ENNEN KUIN KÄYTÄT MERONEMIÄ**

#### **Älä käytä Meronemia**

- jos olet allerginen (yliherkkä) meropeneemille tai Meronemin jollekin muulle aineelle (listattu kohdassa 6. Muuta tietoa),
- jos olet allerginen (yliherkkä) muille antibiooteille, kuten penisilliineille, kefalosporiineille tai karbapeneemeille, sillä saatat olla allerginen myös meropeneemille.

#### **Ole erityisen varovainen Meronemin suhteen**

Tarkista lääkäriltä Meronemin sopivuus ennen Meronem-hoidon aloittamista

- jos sinulla on terveyteen liittyviä ongelmia, kuten maksa- tai munuaissairauksia,
- jos olet saanut vakavan antibiooteista aiheutuneen ripulin.

Sinulle saattaa kehittyä positiivinen tulos Coombsin testissä, joka osoittaa punasoluja mahdollisesti tuhoavien vasta-aineiden olemassaolon. Lääkärisi keskustelee tästä kanssasi.

Jos et ole varma, koskeeko yllä mainittu luettelo sinua, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen ennen Meronemin käytön aloittamista.

### **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että Meronem saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta tai muilla lääkkeillä voi olla vaikutusta Meronemin tehoon.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Probenesidi (kihtilääke)
- Natriumvalproaatti (epilepsialääke). Meronemia ei tule käyttää, koska se voi heikentää natriumvalproaatin vaikutusta.

### **Raskaus ja imetys**

On tärkeää, että ennen meropeneemihoitoa kerrot lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi. On suositeltavaa välttää meropeneemin käyttöä raskauden aikana. Lääkäri päättää tuleeko sinun käyttää meropeneemia.

On tärkeää, että ennen meropeneemihoitoa kerrot lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Pieni määrä tätä lääkettä saattaa kulkeutua äidinmaitoon ja se voi vaikuttaa lapseen. Siksi lääkäri päättää tuleeko sinun käyttää meropeneemia imetyksen aikana.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tutkimuksia Meronemin vaikutuksesta kykyysi ajaa tai käyttää työkaluja ja koneita ei ole tehty.

### **Tärkeää tietoa Meronemin sisältämistä aineista**

Meronem sisältää natriumia.

Meronem 500 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 2,0 MEkv natriumia kussakin 500 mg:n annoksessa. Potilaiden, joilla on natriumrajoitteinen ruokavalio, tulee huomioida tämä.

Meronem 1 g: Tämä lääkevalmiste sisältää noin 4,0 MEkv natriumia kussakin 1,0 g:n annoksessa. Potilaiden, joilla on natriumrajoitteinen ruokavalio, tulee huomioida tämä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on tila, joka vaatii natriumin saantisi seuraamista.

## **3. MITEN MERONEMIÄ KÄYTETÄÄN**

### **Aikuiset**

- Annos riippuu infektiosti tyypistä, missä päin kehoasi infektio on ja kuinka vakava se on. Lääkäri päättää tarvitsemasi annoksen.
- Tavanomainen annos aikuisilla on 500 mg (milligrammaa) -2 g (grammaa) joka 8. tunti. Annosväli saattaa kuitenkin olla pidempi jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta.

### **Lapset ja nuoret**

3 kuukauden - 12 vuoden ikäisille lapsille annos päätetään lapsen iän ja painon perusteella. Tavanomainen annos on 10-40 mg Meronemia jokaista lapsen painokiloa (kg) kohti. Annos annetaan yleensä joka 8. tunti. Yli 50 kg painaville lapsille voidaan käyttää aikuisten annosta.

- Meronem annetaan sinulle injektiona tai infuusiona isoihin suoniin.
- Normaalisti lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Meronemiä sinulle.
- Jotkut potilaat, vanhemmat ja muut hoitajat voidaan kuitenkin opastaa Meronemin kotikäyttöön. Tarkemmat käyttöohjeet ovat tämän pakkausselosteen lopussa (kohta ”Meronemin anto-ohjeet kotioloissa”). Käytä Meronemiä juuri sen verran kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.
- Sinulle annettavaa injektiota ei saa sekoittaa tai lisätä muita lääkeaineita sisältäviin liuoksiin.
- Injektion antaminen saattaa kestää 5 minuuttia tai 15-30 minuuttia. Lääkäri kertoo kuinka Meronem annetaan.
- Sinun pitäisi normaalisti saada injektiosi päivittäin aina samaan aikaan.

### **Jos käytät enemmän Meronemiä kuin sinun pitäisi**

Jos vahingossa olet käyttänyt sinulle määrättyä annosta enemmän Meronemiä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

### **Jos unohdat käyttää Meronemiä**

Jos unohdat injektion, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein seuraavan injektion aika, älä ota unohtunutta annosta. Älä ota kaksinkertaista annosta (2 injektiota samanaikaisesti) korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Meronemin käytön**

Älä lopeta Meronemin käyttöä ennen kuin lääkäri pyytää sinua lopettamaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, Meronemkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla luetellut haittavaikutukset voivat ilmetä esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen (yli yhdellä käyttäjällä 10:stä)

yleinen (1–10 käyttäjällä 100:sta)

melko harvinainen (1-10 käyttäjällä 1 000:sta)

harvinainen (1-10 käyttäjällä 10 000:sta)

erittäin harvinainen (alle yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)

tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista, mutta se on harvinainen tai hyvin harvinainen).

### **Vakavat allergiset reaktiot**

Jos saat vakavan allergisen reaktion, **lopetta Meronemin käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**. Saatat tarvita kiireellistä lääkettä. Oireina voi esiintyä äkillisesti:

- vaikea ihottuma, nokkosrokko tai ihon kutina
- kasvojen, huulten, kielen tai muiden kehon osien turpoaminen
- hengenahdistus, hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet.

### **Punasolujen vaurioituminen (tuntematon)**

Tyypilliset oireet:

- odottamaton hengenahdistus
- virtsan värjäytyminen punaiseksi tai ruskeaksi.

Jos huomaat jonkun yllämainituista oireista, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**.

### **Muut mahdolliset haittavaikutukset:**

#### **Yleiset**

- Mahakipu
- Pahoinvointi

- Oksentaminen
- Ripuli
- Päänsärky
- Ihottuma, ihon kutina
- Kipu ja tulehdus
- Veren lisääntynyt verihiutaleiden määrä (näkyvät verikokeissa)
- Muutokset verikokeiden tuloksissa, mukaan lukien maksan toimintakokeet.

#### **Melko harvinaiset**

- Verimuutokset. Tällaisia ovat vähentynyt verihiutaleiden määrä (mistä voi johtua suurempi mustelmaherkkyys), joidenkin valkosolujen määrän lisääntyminen, muiden valkosolujen määrän vähentyminen sekä bilirubiinin määrän lisääntyminen. Lääkärisi saattaa määrätä sinut ajoittain verikokeisiin.
- Muutokset verikokeissa, mukaan lukien munuaisten toimintakokeet.
- Pistelevä tunne (kuin pistelyä neulalla).
- Suun ja emättimen tulehdukset, jotka ovat sienen aiheuttamia (kandidoosi).

#### **Harvinainen**

- Kouristuskohtaukset.

#### **Muut mahdolliset haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tiedetä**

- Suolitulehdukset, joihin liittyy ripulia
- Verisuonien arkuus/kipeytyminen Meronemin pistopaikassa.
- Muut verimuutokset. Oireina esiintyy toistuvia tulehduksia, korkeaa kuumetta ja kurkkukipua. Lääkärisi määrää sinut ajoittain verikokeisiin.
- Äkillinen vaikean ihottuman tai rakkuloiden ilmaantuminen iholle tai ihon kuoriutumisen. Tähän saattaa liittyä korkea kuume ja nivelkipuja.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

## **5. MERONEMIN SÄILYTTÄMINEN**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Meronemiä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Sekoittamisen jälkeen: suonensisäiseen injektioon tai infuusioon tarkoitettu, käyttövalmis liuos on käytettävä välittömästi. Aikaväli liuoksen valmistamisen aloittamisesta intravenoosin injektioon tai infuusion lopettamiseen ei saa ylittää yhtä tuntia.

Käyttövalmis liuos ei saa jäätyä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. MUUTA TIETOA**

### **Mitä Meronem sisältää**

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 500 mg vedetöntä meropeneemia.

Yksi injektiopullo sisältää meropeneemitrihydraattia vastaten 1 g vedetöntä meropeneemia.

Muu aine on vedetön natriumkarbonaatti.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

- Meronem on valkoinen tai vaaleankeltainen jauheinjektio- tai infuusioliuosta varten injektiopullossa. Pakkaus sisältää yhden tai 10 injektiopulloa.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta: Optinem

Belgia: Meronem IV

Bulgaria: Meronem

Kypros: MERONEM

Tseki: MERONEM

Tanska: MERONEM

Viro: Meronem

Suomi: Meronem

Ranska: MERONEM

Saksa: MERONEM

Kreikka: Meronem

Unkari: Meronem

Islanti: Meronem

Irlanti: Meronem IV

Italia: MERREM

Latvia: Meronem

Liettua: Meronem IV

Luxemburg: Meronem IV

Malta: Meronem IV

Alankomaat: Meronem i.v.

Norja: Meronem

Puola: Meronem

Portugali: Meronem

Romania: Meronem i.v.

Slovakia: Meronem 500mg i.v.

Slovenia: Meronem

Espanja: Meronem I.V.

Ruotsi: Meronem

Iso-Britannia: Meronem IV

**Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}**

[täytetään kansallisesti]



## Lääkinnällisiä lisätietoja

Antibiootteja käytetään bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Ne eivät tehoa virusten aiheuttamiin infektioihin.

Joskus bakteerien aiheuttama infektio ei reagoi antibioottikuuriin. Yksi yleisimmistä syistä tälle on se, että infektion aiheuttavat bakteerit ovat resitentejä käytetylle antibiootille. Tämä tarkoittaa sitä, että bakteerit voivat selviytyä ja jopa lisääntyä antibiootista huolimatta.

Bakteerit voivat tulla resitenteiksi antibiooteille monista syistä. Antibioottien harkitsevainen käyttö voi auttaa vähentämään bakteerien mahdollisuutta kehittyä resitenteiksi.

Kun lääkäri määrää sinulle antibioottikuurin, se on tarkoitettu ainoastaan nykyisen sairautesi hoitoon. Huomion kiinnittäminen seuraaviin seikkoihin auttaa estämään resitenttien bakteerien kehittymistä, joka saattaisi estää antibioottien vaikutuksen.

1. On erittäin tärkeää, että otat antibioottia oikean annoksen, oikeisiin kellonaikoihin ja oikean ajanjakson ajan. Lue ohjeet pakkauksen etiketistä. Jos et ymmärrä jotakin, niin pyydä lääkäriä tai apteekin henkilökuntaa selittämään.
2. Sinun ei tule ottaa antibioottia ellei se ole määrätty juuri sinulle ja sinun tulee käyttää antibioottia vain sen infektion hoitoon mihin se on määrätty.
3. Sinun ei tule ottaa antibiootteja, jotka on määrätty jollekin toiselle henkilölle, vaikka kyseisen henkilön infektio olisikin samankaltainen kuin omasi.
4. Sinun ei tule antaa sinulle määrättyjä antibiootteja toiselle henkilölle.
5. Jos sinulle jää antibiootteja kun olet ottanut kuurin lääkärin ohjeiden mukaisesti, sinun tulee viedä loput antibiootit apteekkiin hävitettäväksi asianmukaisesti.

[täytetään kansallisesti]

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

### Meronemin anto-ohjeet kotiloissa

Jotkut potilaat, vanhemmat ja muut hoitajat opastetaan antamaan Meronemiä kotona.

### Varoitus – älä anna Meronemiä itsellesi tai kenellekään muulle kotona ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on opastanut sinua Meronemin käytössä.

- Lääkevalmiste täytyy sekoittaa nesteeseen (liuotin). Lääkäri kertoo sinulle paljonko liuotinta käytetään.
- Käytä käyttövalmiiksi sekoitettu liuos välittömästi sekoittamisen jälkeen. Liuos ei saa jäätyä.

### Kuinka Meronem-liuos valmistetaan

1. Pese kätesi ja kuivaa ne hyvin. Valmistele puhdas työskentelyalue.
2. Poista Meronem-injektiopullo pakkauksesta. Tarkasta injektioipullo ja käytettävä viimeistään-päiväys. Tarkasta, että injektioipullo on koskematon eikä se ole vaurioitunut.
3. Poista värillinen suojuus ja puhdista harmaa kumitulppa alkoholiin kostutetulla puhdistusliinalla. Anna kumitulpan kuivua.
4. Yhdistä uusi, steriili neula uuteen, steriiliin injektioruiskuun koskettamatta niiden päitä.
5. Vedä suositeltava määrä steriiliä, injektioihin käytettävää vettä ruiskuun. Tarvittava liuotinmäärä näkyy alla olevassa taulukossa:

Meronem-annos	Injektioihin käytettävän veden määrä liuosta varten
500 mg (milligrammaa)	10 ml (millilitraa)
1 g (gramma)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

**Huomioitavaa:** Jos määrätty Meronem-annos on enemmän kuin 1 g, tarvitset enemmän kuin yhden Meronem-injektiopullon. Tällöin voit vetää liuottimet yhteen ruiskuun.

6. Paina injektioruiskun neula harmaan kumitulpan keskeltä läpi ja ruiskuta suositeltava annos injektioihin käytettävää vettä Meronem-injektiopulloon tai -pulloihin.
7. Poista neula injektioipullostas ja ravista injektioipullos hyvin noin 5 sekunnin ajan tai kunnes kaikki jauhe on liuennut. Puhdista harmaa kumitulppa vielä kerran alkoholiin kostutetulla puhdistusliinalla ja anna kumitulpan kuivua.
8. Paina neula uudestaan läpi harmaan kumitulpan siten, että injektioruiskun mäntä on kokonaan painuneena ruiskun sisään. Pidä kiinni sekä injektioruiskusta että injektioipullostas ja käännä injektioipullo ylösalaisin.
9. Pidä neulan pää edelleen liuoksessa, vedä mäntää ulospäin ja vedä kaikki liuos injektioipullostas injektioruiskuun.
10. Poista neula ja ruisku injektioipullostas ja hävitä tyhjä injektioipullo asianmukaisesti.
11. Pidä ruiskua ylösalaisin siten, että neula osoittaa ylöspäin. Napauta ruiskua siten, että mahdolliset liuoksessa olevat kuplat nousevat ruiskun yläosaan.
12. Poista ilma ruiskusta painamalla mäntää varovaisesti kunnes kaikki ilma on poistunut.

13. Jos käytät Meronemia kotona, huolehdi neulojen ja infuusioletkujen asianmukaisesta hävittämisestä. Jos lääkäri päättää lopettaa Meronem-hoitosi, huolehdi käyttämättä jääneen Meronemin asianmukaisesta hävittämisestä.

### **Injektion antaminen**

Voit antaa lääkevalmisteeseen joko käyttämällä laskimo- tai Venflon-kanyyliä, tai keskuslaskimoporttia tai -katetria.

#### **Meronemin antaminen käyttäen perifeeristä laskimokanyyliä**

1. Poista neula injektioruiskusta ja hävitä neula asianmukaisesti viiltävän jätteen mukana.
2. Pyyhi perifeerisen laskimokanyylin pää alkoholiin kostutetulla puhdistusliinalla ja anna sen kuivua. Avaa kanyylin korkki ja yhdistä ruisku siihen.
3. aina hitaasti ruiskun mäntää antaaksesi mikrobilääkkeen tasaisesti noin 5 minuutin kuluessa.
4. Kun olet saanut mikrobilääkkeen annetuksi ja ruisku on tyhjä, poista ruisku ja huuhtelee kanyyli, kuten lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut.
5. Sulje kanyylin korkki ja hävitä ruisku asianmukaisesti viiltävän jätteen mukana.

#### **Meronemin antaminen käyttäen keskuslaskimoporttia tai -katetria**

1. Poista portin tai keskuslaskimokatetrin tulppa, puhdistaa pää alkoholiin kostutetulla puhdistusliinalla ja anna sen kuivua.
2. Yhdistä injektioruisku porttiin/katetriin ja paina hitaasti ruiskun mäntää antaaksesi antibiootin tasaisesti noin 5 minuutin kuluessa.
3. Kun olet saanut antibiootin annetuksi ja ruisku on tyhjä, poista ruisku ja huuhtelee portti/katetri, kuten lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut.
4. Laita puhtas tulppa porttiin tai keskuslaskimokatetriin päähän ja hävitä ruisku asianmukaisesti viiltävän jätteen mukana.

**LIITE IV**  
**MYYNTELUPUEN EHDOT**

Viitejäsenvaltion koordinoimina kansalliset toimivaltaiset viranomaiset varmistavat, että myyntilupien haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan joukon lääkeaineen ja tuotteen laatuun liittyviä toimenpiteitä ja toimittamaan sitoumusasiakirjassa luetellut tiedot esitetyn aikataulun puitteissa. Jos tiedot johtavat muutokseen, viitejäsenvaltiolle toimitetaan muutosta koskeva hakemus.