

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u> <u>e</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20ml
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g /30ml
Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Bruxelles Belgio	Meronem IV 500mg	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Belgio	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Bruxelles Belgio	Meronem IV 1g	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Bulgaria	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Cipro	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	MERONEM	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u> <u>e</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Cipro	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	MERONEM	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Repubblica Ceca	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	MERONEM	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Repubblica Ceca	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	MERONEM	1 g	Polvere per soluzione iniettabile	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danimarca	MERONEM	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danimarca	MERONEM	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Estonia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Regno Unito	Meronem	500mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/10 ml
Estonia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Regno Unito	Meronem	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/20 ml

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u> <u>e</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlandia	Meronem 500mg	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlandia	Meronem 1g	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francia	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Francia	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francia	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Germania	Meronem 500 mg	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/10 ml 5 mg/5 ml
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Germania	Meronem 1000 mg	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/20 ml 5 mg/5 ml

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Grecia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grecia	Meronem	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Grecia	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grecia	Meronem	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Ungheria	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungheria	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Ungheria	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Ungheria	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Islanda	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Regno Unito	Meronem 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	500mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Islanda	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Regno Unito	Meronem 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
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	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	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	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g
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	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/2 ml (non in commercio)
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	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	250 mg/5 ml (non in commercio)

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
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	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/10 ml (non in commercio)
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	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/20 ml (non in commercio)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	250 mg/100 ml (non in commercio)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/100 ml (non in commercio)
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italia	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1 g/100 ml (non in commercio)
Lettonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meropenem 500mg	500mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Lettonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem 1g	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Lituania	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem IV	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/10 ml
Lituania	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem IV	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/20 ml
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Bruxelles Belgio	Meronem IV 500mg	500mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Bruxelles Belgio	Meronem IV 1g	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazioni</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Olanda	Meronem i.v.	250 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	In corso di revoca
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Olanda	Meronem i.v.	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Olanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Olanda	Meronem i.v.	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Norvegia	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norvegia	Meronem	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Norvegia	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norvegia	Meronem	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Polonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Polonia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u> <u>e</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portogallo	Meronem	500mg	Polvere per soluzione iniettabile	Per uso endovenoso	500 mg/2 ml (non in commercio)
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portogallo	Meronem	500mg	Polvere per soluzione per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portogallo	Meronem	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Romania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Romania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem i.v. 1g	1g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Slovacchia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Regno Unito	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazioni</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Regno Unito	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	50 mg/ml
Slovenia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Regno Unito	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	50 mg/ml
Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spagna	Meronem I.V., 500	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Spagna	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spagna	Meronem I.V., 1000	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Svezia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Svezia	Meronem	500 mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml
Svezia	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Svezia	Meronem	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml
Regno Unito	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem IV 500mg	500mg	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	500 mg/20 ml

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione</u> <u>all'immissione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u> <u>e</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Regno Unito	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Regno Unito	Meronem IV 1g	1 g	Polvere per soluzione iniettabile o per infusione	Per uso endovenoso	1g/30 ml

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI MERONEM E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Il meropenem è un membro della famiglia di antibatterici beta-lattamici, appartiene alla classe dei carbapenemi ed esibisce un ampio spettro di attività antibatterica *in vitro* contro patogeni Gram positivi e Gram negativi, aerobi e anaerobi, incluse le *Enterobacteriaceae* produttori beta-lattamasi a spettro allargato (ESBL) e beta-lattamasi cromosomica AmpC. Il meropenem inibisce la sintesi della parete batterica come altri antibiotici beta-lattamici, ma è resistente alla degradazione da parte di beta-lattamasi o cefalosporinasi.

Il CHMP ha osservato che l'ambito di intervento di questa procedura di armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) copre due dosaggi (500 mg e 1 g) della forma farmaceutica unica destinata a somministrazione endovena.

Il CHMP ha valutato alcune aree di divergenza nelle informazioni sul prodotto per meropenem e ha poi adottato le informazioni riviste e corrette. Le principali aree da armonizzare erano le seguenti:

- Qualità

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha presentato un'armonizzazione del Modulo 3. Il principio attivo meropenem triidrato è prodotto da due ditte, Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Giappone), il produttore originario, e ACS Dobfar SpA (Milano/Italia), un produttore alternativo sia dell'intermedio HECA che di meropenem triidrato puro sterile. Quest'ultimo risulta inoltre autorizzato nella maggioranza degli Stati membri e viene quindi menzionato anche nella documentazione armonizzata.

I dati presentati riflettono quelli approvati attualmente per Dainippon Sumitomo Pharma e ACS Dobfar SpA, con l'inclusione di alcune informazioni aggiuntive e dei cambiamenti intervenuti fino ad oggi.

I dati sulla stabilità dei prodotti presentati nel modulo Qualità sono completati da dati commerciali più recenti che confermano un periodo di validità di 4 anni quando i prodotti sono conservati a una temperatura non superiore ai 30°C.

Sono state anche armonizzate alcune sezioni dell'RCP relative a questioni di qualità contenute nel fascicolo, in particolare le sezioni 6.3 e 6.4. Il titolare dell'AIC si è impegnato a presentare altri dati entro l'arco di tempo specificato nella sua lettera di intenti datata 23 luglio 2009.

- Sicurezza ed efficacia

Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Polmonite, inclusa la polmonite acquisita in comunità e la polmonite ospedaliera

Il programma clinico presentato all'epoca della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale descriveva 6 studi clinici condotti su circa 1 200 pazienti, circa 650 dei quali erano stati trattati con meropenem. Questi studi avevano arruolato pazienti con infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI), il che all'epoca rappresentava un metodo appropriato. Il titolare dell'AIC ha fornito uno sguardo d'insieme dei patogeni di rilievo per le LRTI, includendo i dati riassuntivi delle concentrazioni minime inibitorie (MIC) per i più comuni patogeni noti e isolati delle LRTI.

Nonostante si riconosca che non tutti i pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP) richiedono un trattamento con carbapenemi, il titolare dell'AIC ha argomentato che la restrizione dell'indicazione ai soli casi gravi non è richiesta, perché la gravità è già implicita nella via di somministrazione del prodotto e in altri elementi contenuti nell'etichettatura. Prendendo in considerazione la totalità dei dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che non ci sia un bisogno impellente di menzionare specificatamente la CAP perché non si prevede che un operatore sanitario ricorra all'uso di agenti intravenosi per trattare forme leggere di CAP.

D'altra parte, considerando i patogeni di riferimento e la gravità potenziale di queste infezioni, gli studi clinici recenti, la pratica clinica, il contesto microbiologico attuale e le linee guida internazionali e nazionali, e tenuto conto dell'uso corretto di antibiotici, meropenem può essere ritenuto una terapia antibatterica appropriata nella polmonite ospedaliera (HAP). Anche se le basi batteriologiche della polmonite ospedaliera e della polmonite da ventilatore (VAP) sono simili, la gravità delle condizioni generali dei pazienti e l'esito del trattamento sono abbastanza diversi da far ritenere che l'efficacia del farmaco nella polmonite da ventilatore non possa essere estrapolata da quella riscontrata nella polmonite ospedaliera. Inoltre, meropenem non è stato ancora valutato formalmente in uno studio clinico dedicato alla VAP. Il CHMP ha quindi accettato che le differenze osservate nella gravità delle condizioni generali dei pazienti e nell'esito del trattamento sono tali da non permettere l'estrapolazione dell'efficacia nella VAP partendo dall'efficacia riscontrata nella HAP.

Il CHMP ha infine approvato l'indicazione seguente:

Polmonite, inclusa polmonite acquisita in comunità e polmonite ospedaliera

Va anche sottolineato che le considerazioni inerenti la polmonite sono le stesse per adulti e bambini. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP è d'accordo con il titolare dell'AIC nel menzionare "3 mesi" come limite inferiore d'età, ma ritiene che l'opzione di trattare i bambini sotto i 3 mesi, inclusi i neonati, debba essere mantenuta.

Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica (CF)

Il programma clinico presentato al tempo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale conteneva la descrizione di 1 studio clinico realizzato in 40 pazienti, di cui 27 erano stati trattati con meropenem. I dati provenienti da questo e da un ulteriore studio su 122 pazienti (di cui 70 avevano ricevuto meropenem in combinazione con tobramicina), condotti sin dall'epoca della prima registrazione, mostrano che meropenem è efficace nel trattamento delle LRTI in pazienti affetti da CF, con un'efficacia simile alla cefazidima, da sola o in combinazione con tobramicina. Sono stati anche presentati dati riassuntivi delle concentrazioni inibitorie minime (MIC) per i comuni patogeni polmonari in pazienti con CF isolati dai due studi.

Visti i recenti dati sulla sensibilità di isolati europei provenienti da una serie di programmi di sorveglianza, e alla luce di dati clinici, AstraZeneca propone che *P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* siano elencati fra le specie potenzialmente resistenti a meropenem. Nonostante ci siano altri farmaci attivi contro *P. aeruginosa*, gli specialisti preferiscono avere a disposizione una scelta di agenti farmacologici al fine di superare problemi di riduzione temporanea di sensibilità (come avviene, ad esempio, nell'uso ciclico di antibiotici) o di allergia e altre intolleranze. La maggior parte degli specialisti in questo campo è propensa a raccomandare una combinazione di antibiotici per trattare pazienti con CF, tra cui combinazioni somministrate intravena, per bocca o per inalazione. Il titolare dell'AIC ha discusso le prove dei benefici offerti da Meronem partendo da studi clinici, dati nazionali e internazionali a carattere nominativo/per uso compassionevole e studi comparativi. Sono state anche discusse terapie alternative. Un miglioramento delle funzioni polmonari che faccia seguito a un'esacerbazione polmonare acuta nella CF è importante ai fini della qualità della vita e della sopravvivenza del paziente perché la funzione polmonare è il migliore predittore di mortalità. Il miglioramento delle funzioni polmonari è quindi il beneficio chiave che ci si deve aspettare dal trattamento con meropenem. Dati da studi clinici sufficientemente adeguati per l'elaborazione di una

robusta stima del beneficio sono scarsi per quanto riguarda la fibrosi cistica, ma il titolare dell'AIC ha discusso due studi recenti contenenti una valutazione di meropenem in combinazione con tobramicina, uno dei quali resta fra i maggiori studi mai intrapresi sulla CF. Un miglioramento della funzione polmonare appare altresì evidente in pazienti con CF a cui era stato somministrato meropenem in due programmi ad uso compassionevole discussi dal titolare dell'AIC.

È stata anche discussa la sicurezza di Meronem nella fibrosi cistica derivata da studi clinici, dati nazionali e internazionali di studi a carattere nominativo/per uso compassionevole e studi comparativi tra meropenem e tobramicina o ceftazidim. Il titolare dell'AIC ha anche consultato la banca dati relativa alla sicurezza dei pazienti per la ricerca di casi con CF nella storia clinica. È stato individuato un totale di 484 eventi in 273 casi, che sono stati riassunti e discussi dal titolare dell'AIC. Il titolare dell'AIC non ha ricevuto segnalazioni di eventi avversi associati a meropenem, sia inalato che nebulizzato. In base ai dati discussi, il titolare dell'AIC ha concluso che il profilo di sicurezza riferito nella popolazione di pazienti con CF è simile a quello riportato in via generale e che il meropenem è ben tollerato. Nausea e valori alterati dei test di funzione epatica risultano tra i rischi più comuni, e sono eventi reversibili in caso di interruzione del trattamento.

Il CHMP ha ritenuto soddisfacente il modo in cui il titolare dell'AIC ha discusso l'argomento e ha convenuto che la menzione specifica di fibrosi cistica nella sezione delle indicazioni debba essere posta immediatamente dopo le infezioni del tratto respiratorio inferiore:

Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP è d'accordo con il titolare dell'AIC nel menzionare "3 mesi" come limite inferiore d'età, ma ritiene che l'opzione di trattare i bambini sotto i 3 mesi, inclusi i neonati, debba essere mantenuta.

Infezioni complicate del tratto urinario (cUTI)

Sono stati condotti finora 7 studi sulle UTI, sponsorizzati da AstraZeneca (AZ). Questi studi (1 studio cardine e 6 studi di supporto) sono stati tutti presentati in occasione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale. Negli studi AZ le UTI complicate erano associate a varie anomalie strutturali e/o funzionali come ipertrofia prostatica, idronefrosi, vescica neurogena, reflusso vescico-uretrale, stenosi, calcoli, tumore, infezioni del tratto urinario superiore o prolasso, catetere urinario a permanenza, e/o concomitanti procedure urologiche diagnostiche o chirurgiche. Erano anche inclusi i dati riassuntivi della concentrazione minima inibitoria (MIC).

Che il trattamento con carbapenemi, incluso il meropenem, nelle infezioni del tratto urinario sia appropriato è confermato da studi clinici e dall'esperienza clinica. Linee guida cliniche raccomandano l'uso di penemi nelle cUTI senza distinzione di farmaci per quanto riguarda efficacia e sicurezza. Pertanto, tenendo in considerazione le conoscenze scientifiche sulla classe farmacologica dei penemi, il contesto microbiologico attuale, la pratica clinica e le raccomandazioni cliniche, la necessità medica dell'uso di penemi in alcune situazioni, e tenuto conto che meropenem deve essere usato solo in infezioni batteriche gravi, sospette o dovute a patogeni resistenti ad altri beta-lattami e sensibili al meropenem, il CHMP ha ritenuto che fosse accettabile la seguente forma di indicazione terapeutica nell'RCP del meropenem:

Infezioni complicate del tratto urinario

Va osservato che le considerazioni in merito alle cUTI sono le stesse per adulti e per bambini. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP è d'accordo con il titolare dell'AIC nel menzionare "3 mesi" come limite inferiore d'età, ma ritiene che l'opzione di trattare i bambini sotto i 3 mesi, inclusi i neonati, debba essere mantenuta.

Infezioni intra-addominali complicate

Il programma clinico presentato al tempo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale descriveva 5 studi clinici in circa 1 150 pazienti con infezioni intra-addominali (IAI), di cui circa 580 trattati con meropenem. Dal tempo della domanda originale sono stati condotti altri 5 studi clinici in circa 650 pazienti (non si hanno dati sul numero di pazienti trattati con meropenem). Il titolare dell'AIC ha anche elencato i patogeni di rilievo per le IAI, includendo i dati riassuntivi MIC per i comuni patogeni delle IAI isolati dagli studi clinici.

Il CHMP ha osservato che l'indicazione proposta nelle IAI complicate concorda con la documentazione clinica e l'esperienza clinica raggiunta in questo campo. Il meropenem è menzionato come un farmaco raccomandato nelle linee guida terapeutiche e l'indicazione "Infezioni intra-addominali" è approvata in tutti i 29 Stati europei. Il CHMP ha quindi convenuto che la dicitura appropriata per l'indicazione terapeutica fosse la seguente:

Infezioni intra-addominali complicate

Le considerazioni relative alle IAI sono le stesse per adulti e per bambini. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP è d'accordo con il titolare dell'AIC nel menzionare "3 mesi" come limite inferiore d'età, ma ritiene che l'opzione di trattare i bambini sotto i 3 mesi, inclusi i neonati, debba essere mantenuta.

Infezioni intra- e post-parto

Il programma clinico presentato al tempo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale descriveva 1 studio clinico condotto in circa 500 pazienti con infezioni in ambito ostetrico e ginecologico, di cui circa 250 trattate con meropenem. I dati provenienti da questo studio mostravano che meropenem era altamente efficace nel trattamento di infezioni ginecologiche di origine batterica. L'efficacia clinica e batteriologica di meropenem in monoterapia era simile a quella ottenuta dal trattamento combinato con clindamicina più gentamicina. Vengono presentati i dati riassuntivi delle MIC per i comuni patogeni ginecologici isolati dagli studi clinici della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale.

Il CHMP ha ritenuto che non sia corretto porre l'accento su singoli sottogruppi di infezioni ginecologiche perché il grado di dimostrazione era limitato in generale per le infezioni ginecologiche, specialmente se si esaminavano sottoindicazioni specifiche come episiotomia o endometrite. Il CHMP ha quindi considerato più appropriato raggruppare le sottoindicazioni all'interno di categorie più generali e ha convenuto sulla seguente indicazione:

Infezioni intra- e post-parto

È stato osservato che l'indicazione è invocata sia per adulti che per bambini senza che il titolare dell'AIC proponesse una raccomandazione posologica per la popolazione pediatrica, il che può comunque essere accettato date le infezioni ginecologiche richiamate.

Infezioni complicate della pelle e delle strutture cutanee (cSSSI)

Il programma clinico presentato al tempo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale descriveva 6 studi clinici in circa 950 pazienti con SSSI, di cui circa 470 trattati con meropenem. In seguito alla domanda originale sono stati condotti altri 2 studi clinici in circa 1 050 pazienti, di cui circa 520 trattati con meropenem.

Il CHMP ha ritenuto che la documentazione clinica sottomessa dal titolare dell'AIC non desse un contributo di pregio alla valutazione, perché gli studi presentati comprendono un insieme di varie infezioni cutanee senza una documentazione robusta sulla cellulite severa, non del tutto pertinente visto l'interesse dei penemi. Oggi, tuttavia, l'interesse per l'uso dei carbapenemi, incluso il meropenem, nelle cSSSI è supportato dall'esperienza clinica. Di conseguenza, prendendo in

considerazione l'attività microbiologica dei penemi, il contesto microbiologico attuale, la pratica clinica, la necessità medica dell'uso di penemi in alcune situazioni, e il fatto che meropenem è indicato solo in infezioni batteriche gravi, sospette o dovute a patogeni resistenti ad altri beta-lattami e sensibili a meropenem, il CHMP ha giudicato accettabile la seguente indicazione:

Infezioni complicate della pelle e dei tessuti cutanei

È stato osservato che le considerazioni attinenti alle cSSSI sono le stesse per adulti e per bambini. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP è d'accordo con il titolare dell'AIC nel menzionare "3 mesi" come limite inferiore d'età, ma ritiene che l'opzione di trattare i bambini sotto i 3 mesi, inclusi i neonati, debba essere mantenuta.

Meningite batterica acuta

Il programma clinico presentato al tempo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale descrive 4 studi clinici condotti in circa 220 pazienti con infezioni da meningite, di cui circa 120 trattati con meropenem. I dati ottenuti in questi studi mostravano che meropenem era efficace nel trattamento della meningite batterica e simile in efficacia a cefotaxima/ceftriaxone. Erano anche forniti i dati MIC riassuntivi per i comuni agenti patogeni della meningite isolati dagli studi clinici presentati nella domanda originale.

Gli studi 3591IL/0065 e 3591IL/0022 includevano solo pazienti pediatriche ma gli studi 3591IL/0020 e 3591IL/0021 comprendevano pazienti sia pediatriche che adulti. L'adeguatezza del meropenem nel trattare la meningite batterica acuta negli adulti si basa sulla valutazione condotta negli adulti poc' anzi menzionata e su un'estrapolazione di efficacia da un gruppo molto più ampio di bambini affetti da meningite, anch'esso sottoposto a valutazione. L'estrapolazione è considerata valida perché la fisiopatologia della meningite e la sua eziologia batterica sono essenzialmente le stesse in adulti e in bambini, considerando il rapporto di dosaggio tra adulti e bambini (40 mg/kg nei bambini sono equivalenti ad una dose unitaria di 2 g negli adulti).

Nonostante i dati clinici presentati siano inadeguati, l'interesse critico di questo farmaco non deve essere sottovalutato, specialmente nei ceppi resistenti Gram negativi che producono beta-lattamasi a spettro allargato. L'uso di meropenem nella meningite si ritiene ora confermato dall'esperienza clinica e riconosciuto a livello di linee guida terapeutiche. Di conseguenza, prendendo in considerazione l'attività microbiologica di meropenem, il contesto microbiologico attuale, la pratica clinica, la necessità medica di usare i penemi in alcune situazioni e il fatto che meropenem è destinato solo all'uso in infezioni batteriche gravi, sospette o dovute a patogeni resistenti ad altri beta-lattami e sensibili a meropenem, il CHMP ha ritenuto accettabile l'indicazione "meningite batterica acuta".

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP è d'accordo con il titolare dell'AIC nel menzionare "3 mesi" come limite inferiore d'età, ma ritiene che l'opzione di trattare i bambini sotto i 3 mesi, inclusi i neonati, debba essere mantenuta. Il CHMP ha ritenuto che, nonostante il livello di dimostrazione sia più limitato negli adulti che nei bambini, meropenem sia un'opzione adeguata anche nel trattamento di casi di meningite acuta negli adulti.

La seguente dicitura è stata quindi concordata dal CHMP:

Meningite batterica acuta

Trattamento di pazienti con neutropenia febbrile

Il programma clinico presentato al tempo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio originale descriveva 2 studi clinici in circa 470 pazienti, di cui circa 230 trattati con meropenem.

Il CHMP ha osservato che l'indicazione di neutropenia è attualmente approvata nella maggior parte degli Stati membri. L'interesse a usare meropenem come trattamento empirico della neutropenia febbrile è supportato dall'esperienza clinica e riconosciuto da linee guida terapeutiche. Di conseguenza, prendendo in considerazione i batteri coinvolti, il contesto microbiologico attuale, la pratica clinica, la necessità medica di usare penemi in alcuni casi e il fatto che meropenem è destinato all'uso solo in infezioni batteriche gravi, sospette o dovute a patogeni resistenti ad altri beta-lattami e sensibili a meropenem, il CHMP ha ritenuto accettabile l'indicazione "*trattamento della neutropenia febbrile*".

È stato osservato che le considerazioni da fare in merito sono le stesse per adulti e per bambini. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il CHMP è d'accordo con il titolare dell'AIC nel menzionare "3 mesi" come limite inferiore d'età, ma ritiene che l'opzione di trattare i bambini sotto i 3 mesi, inclusi i neonati, debba essere menzionata

Il CHMP ha approvato la seguente indicazione armonizzata:

Il meropenem può essere usato nella gestione di pazienti neutropenici con febbre che si sospetta dovuta a infezione batterica

Da un punto di vista concettuale, combinazioni di antibatterici di classi diverse possono coprire patogeni insospettati, migliorare la copertura contro patogeni resistenti ad antibiotici come *P. aeruginosa*, impedire o ridurre la resistenza ad antibiotici e ottenere esiti migliori dal punto di vista sia clinico che batteriologico. Possono anche contribuire a diminuire la resistenza riducendo la trasmissione orizzontale di infezioni trattate in modo inadeguato a causa della presenza di patogeni resistenti ad antibiotici. Gli operatori sanitari possono decidere di usare meropenem nell'ambito di un regime di combinazione tenendo in debito conto le caratteristiche del singolo paziente, l'infezione trattata, la flora batterica locale predominante e i profili di sensibilità agli antibiotici.

Il profilo di sicurezza è costruito principalmente a partire da studi clinici basati su monoterapia; il numero di segnalazioni di eventi avversi nel periodo seguente all'immissione in commercio per pazienti sottoposti a biterapia è piuttosto basso, il che non consente di fare un'estrapolazione da questi dati.

Il CHMP ha ritenuto che non ci fosse un bisogno impellente di avere nell'RCP una dichiarazione specifica sulle strategie di combinazione, dal momento che la pratica clinica segue le linee guida ufficiali, come accennato nella sezione 4.1 dell'RCP:

Devono essere tenute in dovuta considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici.

Sezione 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Riassumendo, il CHMP ha armonizzato la posologia per adulti e adolescenti, nonché per bambini che superano i 50 kg di peso corporeo, con una dose di 500 mg o 1 g (da somministrare ogni 8 ore), e per bambini da 3 mesi (o al di sotto di 3 mesi) fino agli 11 anni di età e peso corporeo fino a 50 kg con una dose di 10 o 20 mg/kg (somministrata ogni 8 ore) per le seguenti indicazioni:

- Polmonite, comprese la polmonite acquisita in comunità e la polmonite ospedaliera
- Infezioni complicate del tratto urinario
- Infezioni intra-addominali complicate
- Infezioni intra- e post-parto (solo per adulti)
- Infezioni complicate della pelle e dei tessuti cutanei

Per le indicazioni di cui sopra il CHMP, considerando il profilo di sicurezza del farmaco, ha ritenuto che non si debba eccedere la dose di 1 g per il bolo intravenoso negli adulti e di 20 mg/kg per il bolo intravenoso nei bambini. Il CHMP ha convenuto di aggiungere nella sezione 4.2 dell'RCP la seguente dichiarazione:

Dati sulla sicurezza a supporto del bolo intravenoso da 2 g o del corrispondente pediatrico da 40 mg/kg sono disponibili solo in numero limitato

Per le infezioni broncopolmonari in un contesto di fibrosi cistica il CHMP ha accettato la proposta del titolare dell'AIC riguardante un regime di dosaggio che include la posologia di 2 g/8 h in adulti e adolescenti e in bambini che superano i 50 kg di peso corporeo e di 40 mg/h q8h in bambini da 3 mesi (e al di sotto di 3 mesi) fino a 11 anni di età e fino a 50 kg di peso corporeo, perché dosi più alte sono specificatamente richieste nel trattamento di infezioni da *Acinetobacter* o *P. aeruginosa*. Nel trattamento di queste infezioni si devono evitare dosi più basse perché c'è il rischio di usare concentrazioni subottimali.

Per quanto riguarda l'indicazione di meningite batterica acuta, il CHMP ha convenuto con la proposta del titolare dell'AIC di un regime di dosaggio che includa esclusivamente dosi più alte di 2 g da somministrare ogni 8 ore ad adulti e adolescenti, e a bambini con peso corporeo superiore a 50 kg. Per bambini da 3 mesi (o al di sotto di 3 mesi) fino a 11 anni di età e fino a 50 kg di peso corporeo è stata concordata una dose pari a 40 mg/kg somministrati ogni 8 ore.

Per tutte le indicazioni, non si è ritenuto necessario modificare la dose in pazienti con funzioni epatiche compromesse e in persone anziane con funzionalità renale normale o valori di clearance per la creatinina superiori a 50 ml/min. Per quanto riguarda la posologia negli anziani, il CHMP ritiene che il fatto di aver oltrepassato i 65 anni di età non costituisca di per sé un problema per la somministrazione del farmaco, a meno che lo stato clinico e la funzionalità renale del paziente non siano significativamente alterati.

Per quanto riguarda la posologia per adulti con funzioni renali compromesse, il titolare dell'AIC ha dichiarato che non sono state investigate modifiche del limite superiore della dose da 1 g a 2 g, ma che esse sono largamente in uso nella pratica clinica.

La raccomandazione del titolare dell'AIC circa una somministrazione in 15-30 minuti si basa sulle raccomandazioni di dosaggio negli studi di efficacia presentati a supporto della registrazione di meropenem.

Sezione 4.3 - Controindicazioni

Il CHMP ha approvato le seguenti informazioni aggiunte dal titolare dell'AIC alla sezione 4.3 dell'RCP sull'ipersensibilità ad ogni altro agente antibatterico carbapenemico e sull'ipersensibilità grave (per esempio, reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a ogni altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (come penicilline o cefalosporine).

Ipersensibilità a ogni altro agente antibatterico carbapenemico.

Ipersensibilità grave (per esempio, reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a ogni altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (come penicilline o cefalosporine).

Sezione 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il CHMP ha osservato che il profilo di sicurezza del meropenem è ben noto e che l'ipersensibilità, incluse reazioni di tipo grave, è considerata tipica della classe dei carbapenemi. In considerazione di ciò, la sezione 4.4 è stata rivista, modificando i paragrafi su ipersensibilità e sistema gastrointestinale.

Il CHMP ha proposto di mantenere la dichiarazione relativa a convulsioni e reazioni epatiche perché richiama l'attenzione del medico che prescrive il farmaco sulla necessità di esercitare un uso prudente del meropenem, che tenga conto di entrambi gli eventi avversi.

Il CHMP ha giudicato i dati presentati dal titolare dell'AIC insufficienti e non abbastanza convincenti da permettere di cancellare il monitoraggio del trattamento a causa della tossicità epatica.

Sezione 4.5 – Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Il CHMP ha ritenuto che la cosomministrazione di probenecide e meropenem non abbia prevedibili conseguenze cliniche, visto l'aumento limitato di livello ematico dell'antibatterico, Il CHMP ha convenuto che si debba evitare l'acido valproico durante il trattamento con Meronem. Infine, per quanto riguarda la possibile interazione con anticoagulanti, il CHMP resta fermo sulla posizione che gli anticoagulanti orali possono aumentare il loro effetto se usati in concomitanza con antibiotici.

Sezione 4.6 – Gravidanza e allattamento

Il CHMP ha approvato la formulazione armonizzata e aggiornata proposta per le parti dedicate a Gravidanza e Allattamento nella sezione 4.6, essendo essa conforme alle "Linee guida sulla valutazione del rischio di prodotti medicinali sulla riproduzione umana e l'allattamento" (EMEA/CHMP/203927/2005, luglio 2008).

Sezione 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non abbiamo dati disponibili, ma non si prevede che Meronem eserciti effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

Il CHMP ha convenuto con la dichiarazione proposta dal titolare dell'AIC.

Sezione 4.8 - Effetti indesiderati

Il CHMP ha osservato che i dati provenienti da studi o rassegne bibliografiche forniti dal titolare dell'AIC riportavano alcuni casi di convulsioni associati all'uso di meropenem. Dato che questa reazione è considerata pertinente per la classe dei carbapenemi e che ne è stata fatta menzione nella sezione 4.4 dell'RCP di altri carbapenemi, il CHMP ha convenuto sulla seguente dichiarazione nella sezione 4.4 dell'RCP di Meronem:

Sono state riferite convulsioni, in via non frequente, durante il trattamento con carbapenemi, incluso meropenem (vedi sezione 4.8).

Il CHMP ha quindi convenuto che le due reazioni avverse al farmaco (ADR) "aumento della creatinina ematica" e "aumento dell'urea ematica" debbano essere incluse nell'RCP armonizzato di Meronem come "reazioni avverse insolite".

Sezione 4.9 – Sovradosaggio

Il CHMP ha giudicato poco probabile l'evenienza che si verifichi un sovradosaggio intenzionale di Meronem, anche se potrebbe verificarsi un sovradosaggio non intenzionale, particolarmente in pazienti con compromissione renale. In individui con funzioni renali normali si ha una rapida eliminazione attraverso i reni. L'emodialisi rimuove il Meronem e il suo metabolita.

Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Il CHMP ha osservato che gli stessi paesi dell'Unione europea non ritengono necessario richiedere i valori limite del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) oltre a quelli dell'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). Il CHMP ha quindi espresso all'unanimità il parere che i valori limite del CLSI non sono necessari, purché siano disponibili i valori

dell'EUCAST. Di conseguenza, per questo RCP armonizzato dell'Unione europea è stato cancellato il paragrafo sul CLSI e sono stati specificati solo i dati EUCAST. È stata anche rivista e corretta la tabella dello spettro antibatterico.

Infine, è stata condotta una revisione delle “Specie per cui la resistenza acquisita può essere un problema” e degli “Organismi intrinsecamente resistenti”.

Sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche

Il CHMP ha preso nota della proposta del titolare dell'AIC per questa sezione e l'ha ritenuta accettabile. In particolare, è stata apprezzata la sottosezione specificatamente dedicata ai neonati. Il CHMP ha adottato un testo armonizzato per questa sezione.

Sezione 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Il CHMP ha ritenuto che il meropenem abbia una tossicità acuta relativamente bassa, anche se effetti a livello renale sono stati osservati nei topi a 2 200 mg/kg, nei cani a 2 000 mg/kg e nelle scimmie a 500 mg/kg. Il CHMP ha approvato le modifiche a questa sezione dell'RCP che menzionano gli effetti osservati nel rene di topi, cani e scimmie.

Ulteriori modifiche con la menzione di effetti sul sistema nervoso centrale nei roditori sono state aggiunte nella sezione 5.3 dell'RCP.

Sezione 6.1 – Elenco degli eccipienti

Basandosi sui dati di qualità presentati, il CHMP ha convenuto che il carbonato di sodio anidro è l'unico ingrediente non attivo presente nel prodotto. È stato aggiunto per facilitare la dissoluzione del farmaco in forma solida innalzando il pH della soluzione sopra il pKa del gruppo carbossile del meropenem.

Sezione 6.2 - Incompatibilità

In base ai dati di qualità presentati, il CHMP ha convenuto che questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali eccetto quelli menzionati nella sezione 6.6.

Sezione 6.3 – Periodo di validità

I dati presentati nel modulo Qualità e concernenti la stabilità dei prodotti sono completati dai più recenti dati commerciali, che confermano un periodo di validità di 4 anni quando i prodotti sono conservati a temperature fino a 30°C. Il CHMP ha convenuto che ci debba essere un “uso immediato” delle soluzioni ricostituite, specialmente considerando che il Glucosio 5% è degradato molto rapidamente. La sezione 6.3 dell'RCP stabilisce pertanto che le soluzioni ricostituite debbano essere usate entro 1 ora (questo periodo include la preparazione della soluzione ricostituita e la durata dell'iniezione intravena o dell'infusione della soluzione ricostituita).

Sezione 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

In base ai dati di qualità presentati, il CHMP ha concluso che il prodotto non deve essere conservato ad una temperatura superiore ai 30°C e che la soluzione ricostituita non deve essere congelata.

Sezione 6.5 – Natura a contenuto del contenitore

In base ai dati di qualità presentati, il CHMP ha rivisto e corretto il testo di questa sezione, stabilendo che il prodotto medicinale sia fornito in due tipi di confezione, da 1 o 10 fiale, e che non tutte le modalità di confezionamento possano essere messe in commercio.

Sezione 6.6 – Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre forme di trattamento

In base ai dati di qualità presentati, il CHMP ha concluso che la soluzione di meropenem da usare per l'iniezione di un bolo intravenoso deve essere preparata con acqua sterile e che per l'infusione intravena il contenuto delle fiale di meropenem può essere portato a volume direttamente con una soluzione di cloruro di sodio 0,9% o di glucosio 5%.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato che

- scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo;

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e alla discussione scientifica condotta in seno al Comitato.

Il CHMP ha raccomandato (cfr. allegato I) la modifica dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Meronem e denominazioni associate, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III. Le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono elencate nell'allegato IV.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Nota: Questi RCP, etichette e foglio illustrativo sono la versione valida al momento della
Decisione della Commissione.**

**Dopo la Decisione della Commissione le Autorità degli Stati Membri Competenti, in accordo con
lo Stato Membro di Riferimento, le informazioni sul prodotto saranno aggiornate come
richiesto. Di conseguenza, questi RCP, etichette e foglio illustrativo potrebbero non
necessariamente rappresentare i testi correnti.**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg
Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 500 mg di meropenem anidro.

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem anidro.

Eccipienti:

Ogni flaconcino da 500 mg contiene 104 mg di sodio carbonato che corrisponde circa a 2,0 mEq di sodio (circa 45 mg).

Ogni flaconcino da 1 g contiene 208 mg di sodio carbonato che corrisponde circa a 4,0 mEq di sodio (circa 90 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere da bianco a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Merrem è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini sopra i 3 mesi d'età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite, compresa polmonite acquisita in comunità e polmonite nosocomiale
- Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Infezioni complicate intraaddominali
- Infezioni intra e postpartum
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Meningite batterica acuta

Merrem può essere usato nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine d'infezione batterica.

È necessario consultare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le tabelle sottostanti forniscono raccomandazioni generali per il dosaggio.

La dose di meropenem somministrata e la durata del trattamento devono tenere in considerazione il tipo di infezione da trattare, compresa la severità e la risposta clinica.

Una dose fino a 2 g tre volte al giorno negli adulti e negli adolescenti e una dose fino a 40 mg/kg tre volte al giorno nei bambini può essere particolarmente appropriata nel trattamento di alcuni tipi di infezioni come le infezioni nosocomiali da *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.

Considerazioni aggiuntive per il dosaggio sono necessarie quando si trattano pazienti con insufficienza renale (vedere ulteriormente sotto).

Adulti ed adolescenti

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite, inclusa quella acquisita in comunità e polmonite nosocomiale	500 mg o 1 g
Infezioni broncopulmonari nella fibrosi cistica	2 g
Infezioni complicate delle vie urinarie	500 mg o 1 g
Infezioni complicate intraaddominali	500 mg o 1 g
Infezioni intra e postpartum	500 mg o 1 g
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	500 mg o 1 g
Meningite batterica acuta	2 g
Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre	1 g

Meropenem è solitamente somministrato per infusione endovenosa della durata di circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6).

Alternativamente, dosi fino ad 1 g possono essere somministrate come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Ci sono dati limitati disponibili sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 2 g negli adulti come iniezione di bolo endovenoso.

Insufficienza renale

La dose negli adulti e negli adolescenti deve essere aggiustata quando la clearance della creatinina è inferiore a 51 ml/min, come riportato sotto. Ci sono dati limitati per supportare l'applicazione di questi aggiustamenti posologici per una dose unitaria di 2 g.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose (basata su intervalli di dose "unitaria" di 500 mg o 1 g o 2 g, vedere tabella sopra)	Frequenza
26-50	una dose	ogni 12 ore
10-25	mezza dose	ogni 12 ore
<10	mezza dose	ogni 24 ore

Meropenem viene rimosso mediante emodialisi ed emofiltrazione. La dose richiesta deve essere somministrata dopo completamento del ciclo di emodialisi.

Non vi sono raccomandazioni sulla dose stabilita nei pazienti in dialisi peritoneale.

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Dose nei pazienti anziani

Nei pazienti anziani con normale funzionalità renale o valori di clearance della creatinina superiori a 50 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

Bambini sotto i 3 mesi di età

La sicurezza e l'efficacia di meropenem nei bambini sotto i 3 mesi di età non sono state stabilite e il regime posologico ottimale non è stato identificato. Tuttavia, i dati limitati di farmacocinetica suggeriscono che 20 mg/kg ogni 8 ore possa essere un regime appropriato (vedere paragrafo 5.2).

Bambini da 3 mesi a 11 anni e con peso corporeo fino a 50 kg

Il regime posologico raccomandato è mostrato nella tabella sottostante:

Infezione	Dose da somministrare ogni 8 ore
Polmonite, compresa polmonite acquisita in comunità e acquisita in ospedale	10 o 20 mg/kg
Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica	40 mg /kg
Infezioni complicate delle vie urinarie	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate intra-addominali	10 o 20 mg/kg
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	10 o 20 mg/kg
Meningite batterica acuta	40 mg /kg
Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre	20 mg/kg

Bambini sopra i 50 kg di peso

Deve essere utilizzata la dose degli adulti.

Non vi è esperienza nei bambini con insufficienza renale.

Meropenem viene solitamente somministrato per infusione endovenosa ad un tempo superiore a circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafi 6.2, 6.3 e 6.6). Alternativamente, dosi fino a 20 mg/kg di meropenem possono essere somministrate come iniezione in bolo endovenoso della durata di circa 5 minuti. Ci sono dati limitati disponibili sulla sicurezza per supportare la somministrazione di una dose da 40 mg/kg negli bambini come iniezione di bolo endovenoso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità ad ogni altro agente antibatterico carbapenemico.

Grave ipersensibilità (ad es. reazioni anafilattiche, gravi reazioni cutanee) ad ogni altro tipo di agente antibatterico betalattamico (ad es. penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di meropenem per trattare un singolo paziente deve tenere in considerazione l'appropriatezza d'impiego di un agente batterico carbapenemico basata su fattori quali la gravità dell'infezione, la prevalenza della resistenza ad altri agenti antibatterici appropriati e il rischio di selezione per i batteri carbapenemo-resistenti.

Come con tutti gli antibiotici betalattamici sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

I pazienti con anamnesi di ipersensibilità ai carbapenemici, penicilline o altri antibiotici betalattamici potrebbero essere ipersensibili anche a meropenem. Prima di iniziare la terapia con meropenem, deve essere fatta una ricerca molto accurata relativa a precedenti reazioni d'ipersensibilità agli antibiotici betalattamici.

Se si verificasse una grave reazione allergica, il prodotto medicinale deve essere interrotto e prese opportune misure.

Sono state riportate coliti antibiotico-associate e coliti pseudomembranose, come con tutti gli agenti antibatterici, incluso meropenem, e possono variare come gravità da moderate a pericolose per la vita. Di conseguenza, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o in seguito a somministrazione di meropenem (vedere paragrafo 4.8). L'interruzione della terapia con meropenem e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile* deve essere considerata. Non devono essere somministrati prodotti medicinali che inibiscono la peristalsi.

Convulsioni sono state riportate non frequentemente durante il trattamento con carbapenemici (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento con meropenem, la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata per il rischio di tossicità epatica (disfunzioni epatiche con colestasi e citolisi) (vedere paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con epatopatie: i pazienti con malattie epatiche preesistenti richiedono un attento monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento con meropenem. Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Può manifestarsi positività al test di Coombs diretto o indiretto durante il trattamento con meropenem.

L'uso concomitante di meropenem con acido valproico/sodio valproato non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Merrem contiene sodio.

Merrem 500 mg: questo prodotto medicinale contiene circa 2,0 mEq di sodio per la dose da 500 mg il che deve essere preso in considerazione dai pazienti con una dieta sodio controllata.

Merrem 1,0 g: questo prodotto medicinale contiene circa 4,0 mEq di sodio per la dose da 1,0 g il che deve essere preso in considerazione dai pazienti con una dieta sodio controllata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con prodotti medicinali, ad eccezione del probenecid. Probenecid compete con il meropenem nella secrezione tubulare attiva, inibendo così l'escrezione renale di meropenem con conseguente aumento della sua emivita di eliminazione e della concentrazione plasmatica. È richiesta cautela se probenecid è co-somministrato con meropenem.

Il potenziale effetto di meropenem sul legame proteico di altri prodotti medicinali o sul loro metabolismo non è stato studiato. Tuttavia, il legame proteico è così basso che non sono attese interazioni con altri composti sulla base di questo meccanismo.

È stata riportata diminuzione dei livelli di acido valproico nel sangue quando co-somministrato con agenti carbapenemici risultante in una riduzione dei livelli di acido valproico in circa due giorni del 60-100%. Per il rapido inizio ed estensione della diminuzione la co-somministrazione di acido valproico con agenti carbapenemici non può essere considerata gestibile e pertanto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione contemporanea di antibiotici con warfarin può aumentare il suo effetto anticoagulante. Vi sono molte segnalazioni dell'aumento dell'effetto anticoagulante di anticoagulanti somministrati per via orale, incluso warfarin, nei pazienti che ricevevano contemporaneamente agenti antibatterici. Il rischio può variare con un'infezione sottostante, l'età e lo stato generale del paziente cosicché è difficile valutare il contributo dell'antibiotico all'aumento dell'INR (International Normalized Ratio). Si raccomanda di controllare frequentemente l'INR durante e subito dopo la co-somministrazione di antibiotici con un agente anticoagulante orale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono o in quantità limitata dati sull'uso di meropenem nelle donne in gravidanza. Gli studi animali non indicano effetti diretti od indiretti dannosi relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di meropenem durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se meropenem venga escreto nel latte umano. Meropenem è rilevabile a concentrazioni molto basse negli animali allattati alla mammella. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/rinunciare alla terapia con meropenem tenendo in considerazione il beneficio della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In una review di 4.872 pazienti con 5.026 esposizioni al trattamento con meropenem, le reazioni avverse correlate al meropenem più frequentemente riportate sono state diarrea (2,3%), rash (1,4%), nausea/vomito (1,4%) ed infiammazione al sito di iniezione (1,1%). I più comuni eventi avversi di laboratorio correlati a meropenem sono stati trombocitosi (1,6%) e aumento degli enzimi epatici (1,5-4,3%).

Reazioni avverse elencate nella tabella con frequenza "non nota" non sono state osservate nei 2.367 pazienti che sono stati inclusi in studi clinici pre-autorizzativi con meropenem per via endovenosa ed intramuscolare, ma sono stati riportati durante il periodo di post-marketing.

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per organi e sistemi e frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$) e non note (non possono essere stimate dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Evento
Infezioni ed infestazioni	Non comune	candidosi orale e vaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	trombocitemia
	Non comune	eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
	Non nota	agranulocitosi, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	angioedema, anafilassi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalea
	Non comune	parestesia
	Rara	convulsioni (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'apparato gastrointestinale	Comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
	Non nota	colite associata all'antibiotico (vedere paragrafo 4.4)

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Evento
Patologie epatobiliari	Comune	aumento delle transaminasi, aumento delle fosfatasi alcaline ematiche, aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non comune	aumento della bilirubina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione, prurito
	Non comune	orticaria
	Non nota	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie renali ed urinarie	Non comune	aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	infiammazione, dolore
	Non comune	tromboflebite
	Non nota	dolore al sito di iniezione

4.9 Sovradosaggio

Un relativo sovradosaggio può essere possibile nei pazienti con insufficienza renale se la dose non è aggiustata come descritto nel paragrafo 4.2. L'esperienza limitata al post-marketing indica che, nel caso si verificano reazioni avverse dopo sovradosaggio, queste rientrano nel profilo delle reazioni avverse descritte nel paragrafo 4.8 e siano generalmente di entità lieve e si risolvano sospendendo o riducendo la dose. Si deve considerare il trattamento sintomatico.

Nei soggetti con normale funzionalità renale, si avrà una rapida eliminazione renale.

L'emodialisi è in grado di rimuovere meropenem ed il suo metabolita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemici, codice ATC: J01DH02

Meccanismo d'azione

Meropenem esercita la sua attività battericida inibendo la sintesi della parete cellulare nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi attraverso il legame con le penicillin-binding proteins (PBPs).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Come con altri agenti antibatterici betalattamici, il periodo di tempo in cui la concentrazione di meropenem si mantiene superiore alla MIC ($T > MIC$) si è mostrato essere meglio correlato con l'efficacia. Nei modelli preclinici meropenem ha mostrato attività quando le concentrazioni plasmatiche superavano la MIC dell'organismo infettante per circa il 40% dell'intervallo tra le dosi. Questo dato non è stato stabilito clinicamente.

Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica al meropenem può risultare da:

- (1) diminuita permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (dovuta ad una diminuzione della produzione di porine),
- (2) ridotta affinità per le PBP bersaglio,
- (3) aumento dell'espressione dei componenti delle pompe di efflusso, e
- (4) produzione di betalattamasi che possono idrolizzare i carbapenemi.

Sono stati riportati nell'Unione Europea ceppi localizzati di infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi.

Non esiste resistenza crociata a livello del sito bersaglio tra meropenem e agenti quali i chinoloni, gli aminoglicosidi, i macrolidi e classi di tetracicline. Tuttavia, i batteri possono mostrare resistenza ad una o più classi di agenti antibatterici quando il meccanismo coinvolto include l'impermeabilità e/o una/alcune pompa/e di efflusso.

Breakpoints

I breakpoints clinici dello European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) per la misurazione della MIC sono presentati di seguito.

Breakpoints EUCAST in termini di MIC per meropenem (2009-06-05, v 3.1)

Organismo	Sensibile (S) (mg/l)	Resistente (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Altri streptococchi	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	nota 3	nota 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ e <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Anaerobi Gram-positivi	≤ 2	> 8
Anaerobi Gram-negativi	≤ 2	> 8
Breakpoints non correlati alla specie ⁵	≤ 2	> 8

¹ I breakpoints di meropenem per *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* nella meningite sono 0,25/1 mg/l.

² Le colonie con valori di MIC superiori al breakpoint S/I sono rare o non ancora riportate. L'identificazione e i test di sensibilità antimicrobica su tali isolati devono essere ripetuti e se il risultato viene confermato l'isolato deve essere mandato ad un laboratorio di riferimento. Fino a quando il responso clinico non conferma la presenza di isolati con MIC superiore all'attuale breakpoint di resistenza (in corsivo) i microorganismi devono essere considerati come resistenti.

³ La sensibilità degli stafilococchi al meropenem è desunta dalla sensibilità alla meticillina.

⁴ I breakpoints di meropenem per *Neisseria meningitidis* riguardano solo la meningite.

⁵ I breakpoints non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC specie specifiche. Devono essere usati solo per specie non citate nella tabella e nelle note a piè pagina.

-- = Test di sensibilità non raccomandato, poichè la specie rappresenta un target di scarso valore per la terapia con il prodotto medicinale.

La prevalenza di forme di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per selezionate specie ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la diffusione della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, si dovrà consultare un esperto.

La tabella seguente di patogeni elencati è tratta dall'esperienza clinica e dalle linee guida terapeutiche.

Specie comunemente sensibili

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina)[£]

Staphylococcus species (sensibile alla meticillina) compreso *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Gruppo B)

Gruppo *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, e *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Gruppo A)

Aerobi Gram-negativi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Anaerobi Gram-positivi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (compreso *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaerobi Gram-negativi

Bacteroides caccae

Gruppo *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecium^{§†}

Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Organismi intrinsecamente resistenti

Aerobi Gram-negativi

Stenotrophomonas maltophilia

Specie *Legionella*

Altri micro-organismi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§]Specie che mostrano una sensibilità naturale intermedia

[‡]Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti al meropenem

[†] Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più Paesi europei.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti sani l'emivita plasmatica media è di circa 1 ora; il volume medio di distribuzione è di circa 0,25 l/kg (11-27 l) e la clearance media è di 287 ml/min con 250 mg, che scende a 205 ml/min con 2 g. Dosi di 500, 1000 e 2000 mg infuse in 30 minuti determinano valori medi di C_{max} pari rispettivamente a circa 23, 49 e 115 µg/ml; i corrispondenti valori di AUC sono stati pari a 39,3, 62,3 e 153 µg.h/ml. Dopo infusione di 5 minuti, i valori di C_{max} sono di 52 e 112 µg/ml dopo dosi rispettivamente di 500 e 1000 mg. Nei soggetti con normale funzionalità renale dosi multiple somministrate ad intervalli di 8 ore non hanno determinato accumulo di meropenem.

Uno studio condotto su 12 pazienti trattati post-chirurgicamente con 1000 mg di meropenem ad intervalli di 8 ore per infezioni intra-addominali ha mostrato C_{max} ed emivita comparabili a quelle dei soggetti normali, ma un volume di distribuzione maggiore di 27 l.

Distribuzione

Il legame medio con le proteine plasmatiche del meropenem è di circa il 2% ed è indipendente dalla concentrazione. Dopo somministrazione rapida (5 minuti o meno) la farmacocinetica è biesponenziale, ma ciò è molto meno evidente dopo 30 minuti di infusione. Si è osservato che il meropenem ha una buona penetrazione nella maggior parte dei fluidi e dei tessuti corporei, inclusi polmoni, secrezioni bronchiali, bile, liquido cerebrospinale, tessuti ginecologici, cute, fascia, muscoli ed essudati peritoneali.

Metabolismo

Il meropenem viene metabolizzato per idrolisi dell'anello betalattamico che genera un metabolita microbiologicamente inattivo. In vitro meropenem mostra una sensibilità ridotta all'idrolisi della diidropeptidasi-I umana (DHP-I) rispetto a imipenem e non vi è necessità di somministrazione congiunta di un inibitore della DHP-I.

Eliminazione

Il meropenem viene escreto prevalentemente in forma immodificata dai reni; circa il 70% (50 – 75%) della dose viene escreto in forma immodificata nell'arco delle 12 ore. Un ulteriore 28% è rinvenuto come metabolita microbiologicamente inattivo. L'eliminazione fecale rappresenta solo circa il 2% della dose somministrata. La clearance renale misurata e l'effetto del probenecid mostrano che il meropenem è soggetto sia a filtrazione che secrezione tubulare.

Insufficienza renale

La compromissione renale determina valori di AUC plasmatica maggiori ed emivita prolungata per meropenem. Ci sono stati aumenti dell'AUC di 2,4 volte nei pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 33-74 ml/min), di 5 volte nella compromissione grave (CLCr 4-23 ml/min) e di 10 volte nei pazienti emodializzati (CLCr <2 ml/min) rispetto ai soggetti sani (CLCr >80 ml/min). Anche l'AUC dei metaboliti microbiologicamente inattivi ad anello aperto risulta considerevolmente aumentata nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Il meropenem viene rimosso dal circolo mediante emodialisi, con una clearance durante emodialisi maggiore di circa 4 volte rispetto ai pazienti anurici.

Insufficienza epatica

Uno studio in pazienti con cirrosi alcolica non ha mostrato effetti correlati all'epatopatia sulla farmacocinetica del meropenem dopo dosi ripetute.

Pazienti adulti

Gli studi farmacocinetici eseguiti nei pazienti non hanno mostrato differenze farmacocinetiche significative rispetto ai soggetti sani con funzione renale equivalente. Un modello di popolazione, sviluppato dai dati relativi a 79 pazienti con infezione intra-addominale o polmonite, ha mostrato una dipendenza del volume centrale sul peso, sulla clearance della creatinina e sull'età.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei lattanti e nei bambini con infezioni alle dosi di 10, 20 e 40 mg/kg ha mostrato valori di C_{max} vicini a quelli registrati negli adulti dopo dosi di 500, 1000 e 2000 mg rispettivamente. Il confronto ha mostrato una farmacocinetica consistente fra le dosi e le emivite simile a quella osservata negli adulti in tutti i soggetti tranne che nei più giovani (< 6 mesi t_{1/2} 1,6 ore). I valori medi di clearance per meropenem erano di 5,8 ml/min/kg (6-12 anni), 6,2 ml/min/kg (2-5 anni), 5,3 ml/min/kg (6-23 mesi) e 4,3 ml/min/kg (2-5 mesi). Circa il 60% della dose viene escreto nelle urine nell'arco delle 12 ore come meropenem, mentre un ulteriore 12% come metabolita. Le concentrazioni di meropenem nel liquido cerebrospinale dei bambini affetti da meningite sono pari a circa il 20% dei livelli plasmatici concomitanti, sebbene vi sia una significativa variabilità interindividuale.

La farmacocinetica del meropenem nei neonati che necessitavano di trattamento antinfettivo ha mostrato una clearance superiore nei neonati con età cronologica o gestazionale maggiore, con una emivita totale media di 2,9 ore. La simulazione Monte Carlo basata su un modello di popolazione farmacocinetica ha mostrato che un regime posologico di 20 mg/kg ad intervalli di 8 ore ha raggiunto il 60% T>MIC per lo *P. aeruginosa* nel 95% dei neonati pretermine e per il 91% dei neonati a termine.

Anziani

Gli studi di farmacocinetica in soggetti sani anziani (65-80 anni) hanno mostrato una riduzione della clearance plasmatica, correlata alla riduzione della clearance della creatinina associata all'età, e con una riduzione minore per la clearance non renale. Non è richiesto aggiustamento della dose nei pazienti anziani, tranne in caso di compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi condotti sull'animale indicano che meropenem è ben tollerato a livello renale. Evidenza istologica di danno renale tubulare si è osservata solo nel topo e nel cane a dosi uguali o superiori a 2000 mg/kg dopo una singola somministrazione ed oltre e nelle scimmie a 500 mg/kg in uno studio a 7 giorni.

Meropenem è generalmente ben tollerato a livello del sistema nervoso centrale. Sono stati osservati degli effetti negli studi di tossicità acuta nei roditori alle dosi superiori a 1000 mg/kg.

La DL₅₀ del meropenem per via endovenosa nei roditori è superiore a 2000 mg/kg.

Negli studi di tossicità per somministrazione ripetuta fino a 6 mesi sono stati osservati solo effetti minori, inclusa una diminuzione dei parametri dei globuli rossi nei cani.

Non c'è stata evidenza di potenziale mutageno in una batteria di test convenzionali e di tossicità a livello riproduttivo e teratogenico negli studi condotti nel ratto fino a 750 mg/kg e nella scimmia fino a 360 mg/kg.

È stato rilevato un aumento degli aborti in uno studio preliminare nella scimmia alla dose di 500 mg/kg.

Non c'è stata evidenza di aumento di sensibilità al meropenem negli animali giovani rispetto agli animali adulti. La formulazione endovenosa è stata ben tollerata negli studi animali.

L'unico metabolita di meropenem ha mostrato negli studi sugli animali un profilo simile di tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Merrem 500 mg: sodio carbonato anidro

Merrem 1 g: sodio carbonato anidro

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali fatta eccezione per quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo ricostituzione.

Le soluzioni ricostituite per iniezione o infusione endovenosa devono essere usate immediatamente. L'intervallo di tempo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'iniezione o infusione endovenosa non deve superare un'ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare la soluzione ricostituita.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Merrem 500 mg

674 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo I da 20 ml con tappo (gomma alobutilica grigia con ghiera di alluminio).

Merrem 1 g

1348 mg di polvere in un flaconcino di vetro di tipo I da 30 ml con tappo (gomma alobutilica grigia con ghiera di alluminio).

Questo medicinale è disponibile in confezioni da 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Iniezione

Meropenem per uso in bolo endovenoso deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Infusione

Per infusione endovenosa i flaconcini di meropenem possono essere ricostituiti direttamente con una soluzione per infusione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio al 5%.

Ogni flaconcino è monouso.

Per la preparazione della soluzione e la somministrazione devono essere impiegate tecniche standard di asepsi.

La soluzione deve essere agitata prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

meropenem

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 500 mg di meropenem anidro.

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem anidro.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio carbonato anidro. Vedere il foglietto per le informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

1 flacone

10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Dopo ricostituzione:

le soluzioni ricostituite per iniezione o infusione endovenosa devono essere usate immediatamente. L'intervallo di tempo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'iniezione o infusione endovenosa non deve superare un'ora.

Non congelare la soluzione ricostituita.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Accettata la giustificazione per la non inclusione del Braille]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA (FLACONCINO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

meropenem

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Meropenem triidrato equivalente a 500 mg di meropenem anidro.

Meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem anidro.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio carbonato anidro. Vedere il foglietto per le informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

1 flacone

10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Dopo ricostituzione: utilizzare entro un'ora. Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome}
<{}>
<{}>
<{}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Merrem e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

meropenem

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o l'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Merrem e a che cosa serve
2. Prima di usare Merrem
3. Come usare Merrem
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Merrem
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È MERREM E A CHE COSA SERVE

Merrem appartiene ad un gruppo di farmaci denominati antibiotici carbapenemici. Agisce uccidendo i batteri, che possono causare gravi infezioni.

- Infezioni a carico dei polmoni (polmonite)
- Infezioni ai polmoni e ai bronchi in pazienti che soffrono di fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Infezioni complicate nell'addome
- Infezioni che si possono contrarre durante o dopo il parto
- Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli
- Infezioni batteriche acute del cervello (meningite)

Merrem può essere utilizzato nel trattamento dei pazienti neutropenici con febbre che si sospetti sia dovuta ad infezione batterica.

2. PRIMA DI USARE MERREM

Non usi Merrem

- Se è allergico (ipersensibile) al meropenem o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Merrem (elencati nel paragrafo 6 "Altre informazioni").
- Se è allergico (ipersensibile) ad altri antibiotici come le penicilline, le cefalosporine o i carbapenemi, potrebbe essere anche allergico a meropenem.

Faccia particolare attenzione con Merrem

Consulti il medico prima di usare Merrem:

- Se ha problemi di salute, come malattie del fegato o dei reni.

- Se ha avuto episodi di diarrea grave dopo aver preso altri antibiotici.

Potrebbe sviluppare un test positivo (test di Coombs) che indica la presenza di anticorpi che possono distruggere i globuli rossi del sangue. Il suo medico ne parlerà con lei.

Se non è sicuro di rientrare nei casi sopra citati, si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Merrem.

Uso di Merrem con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e medicine a base di erbe.

Questo perchè Merrem può influire sul meccanismo d'azione di alcuni medicinali, e a loro volta alcuni medicinali possono avere effetti su Merrem.

In particolare, informi il medico o l'infermiere se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- Probenecid (usato per il trattamento della gotta).
- Sodio valproato (usato per il trattamento dell'epilessia). Merrem non deve essere utilizzato perchè potrebbe diminuire l'effetto del sodio valproato.

Gravidanza e allattamento

È importante che comunichi al suo medico se è incinta o sta programmando una gravidanza prima di assumere meropenem. È preferibile evitare l'assunzione di meropenem durante la gravidanza. Il suo medico deciderà se deve usare meropenem.

È importante che comunichi al suo medico se sta allattando o se intende allattare prima di assumere meropenem. Piccole quantità di farmaco possono passare nel latte materno e possono avere un'influenza sul bambino. Pertanto, il suo medico deciderà se deve usare meropenem durante l'allattamento.

Chieda consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sull'effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Merrem

Merrem contiene sodio.

Merrem 500 mg: questo prodotto medicinale contiene circa 2,0 mEq di sodio per la dose da 500 mg, il che deve essere preso in considerazione dai pazienti con una dieta sodio controllata.

Merrem 1,0 g: questo prodotto medicinale contiene circa 4,0 mEq di sodio per la dose da 1,0 g, il che deve essere preso in considerazione dai pazienti con una dieta sodio controllata.

Se ha una condizione che richiede il controllo dell'assunzione di sodio, ne informi per favore il suo medico o l'infermiere.

3. COME USARE MERREM

Adulti

- La dose dipende dal tipo di infezione che ha, dalla sua localizzazione nell'organismo e dalla gravità. Il suo medico deciderà la dose più appropriata per lei.
- La dose abituale per gli adulti varia da 500 mg (milligrammi) a 2 g (grammi). Assumere di solito una dose ogni 8 ore. Tuttavia potrebbe comunque ricevere una dose meno frequentemente se i suoi reni non funzionano molto bene.

Bambini e adolescenti

- La dose per i bambini al di sopra dei 3 mesi di età e fino ai 12 anni viene decisa in base all'età e al peso del bambino. La dose abituale varia dai 10 mg ai 40 mg di Merrem per ogni chilogrammo (kg) di peso del bambino. Una dose viene solitamente assunta ogni 8 ore. I bambini che pesano più di 50 kg riceveranno lo stesso dosaggio degli adulti.
- Merrem le verrà somministrato come una iniezione o infusione in una vena grande.
- Il medico o l'infermiere le somministreranno di norma Merrem.
- Tuttavia, alcuni pazienti, parenti o assistenti sono stati addestrati su come somministrare Merrem a casa.. In questo foglio sono riportate le istruzioni per la somministrazione (nel paragrafo denominato "Istruzioni per l'auto-somministrazione o la somministrazione ad altre persone di Merrem al proprio domicilio"). Usi sempre Merrem esattamente come le ha detto il medico. Deve consultare sempre il suo medico se ha dubbi.
- La sua iniezione non deve essere miscelata o aggiunta a soluzioni contenenti altri medicinali.
- L'iniezione può essere effettuata in circa 5 minuti o in 15 - 30 minuti. Il suo medico le dirà come somministrare Merrem.
- Di norma le iniezioni verranno eseguite alla stessa ora ogni giorno.

Se usa più Merrem di quanto deve

Se accidentalmente ha assunto più farmaco di quanto prescritto, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale.

Se dimentica di usare Merrem

Se salta un'iniezione, deve farla non appena possibile. Tuttavia, se è quasi ora dell'iniezione successiva, salti l'iniezione dimenticata.

Non prenda una dose doppia (due iniezioni nello stesso tempo) per compensare la dimenticanza dell'altra dose.

Se interrompe il trattamento con Merrem

Non interrompa il trattamento con Merrem fino a quando il suo medico le dirà che può farlo. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Merrem può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati possono verificarsi con certe frequenze che sono definite come segue:

molto comuni (si verificano in più di 1 utilizzatore su 10)

comuni (si verificano da 1 a 10 utilizzatori su 100)

non comuni (si verificano da 1 a 10 utilizzatori su 1.000)

rari (si verificano da 1 a 10 utilizzatori su 10.000)

molto rari (si verificano in meno di 1 utilizzatore su 10.000)

non noti (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili, ma sono rari o molto rari).

Reazioni allergiche gravi

Se compare una reazione allergica grave, **interrompa l'assunzione di Merrem e si rivolga immediatamente al medico**. Potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti. I segni di queste reazioni allergiche comprendono l'insorgenza improvvisa di:

- Grave eruzione cutanea, prurito o orticaria.
- Gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo.
- Affanno, respiro asmatico o difficoltà di respirazione.

Danno ai globuli rossi (non noti)

I segni di tale danno comprendono:

- Affanno in momenti inaspettati.

- Colorazione rossa o marrone delle urine.
- Se dovesse notare uno dei segni sopra riportati, **consulti immediatamente un medico**.

Altri possibili effetti indesiderati:

Comuni

- Dolori addominali (stomaco).
- Sensazione di malessere (nausea).
- Stato di malessere (vomito).
- Diarrea.
- Mal di testa.
- Eruzione cutanea, pelle pruriginosa.
- Dolore ed infiammazione.
- Aumento del numero delle piastrine nel sangue (determinato con un esame del sangue).
- Alterazioni degli esami del sangue, compresi quelli che mostrano la funzionalità del fegato.

Non comuni

- Alterazioni del sangue, che comprendono una riduzione del numero delle piastrine (che può causare una più facile formazione di lividi), aumento del numero di alcuni globuli bianchi, diminuzione del numero di altre cellule bianche ed aumento di una sostanza chiamata 'bilirubina'. Il medico le farà eseguire periodicamente degli esami del sangue.
- Modificazioni negli esami del sangue, inclusi gli esami che indicano quanto bene stiano lavorando i vostri reni
- Sensazione di formicolio (spilli e aghi).
- Infezioni della bocca o della vagina causate da un fungo (candidosi).

Rari

- Attacchi convulsivi (convulsioni).

Altri possibili effetti indesiderati di frequenza non nota

- Infiammazione intestinale con diarrea.
- Dolore alle vene quando si inietta Merrem.
- Altre alterazioni del sangue. I sintomi includono frequenti infezioni, alta temperatura corporea e mal di gola. Il medico le farà eseguire periodicamente degli esami del sangue.
- Comparsa improvvisa di grave eruzione cutanea o formazione di bolle o desquamazione della pelle. Queste manifestazioni possono essere associate a febbre alta e dolore articolare.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o l'infermiere.

5. COME CONSERVARE MERREM

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Merrem dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Dopo ricostituzione:

le soluzioni ricostituite per iniezione o infusione endovenosa devono essere usate immediatamente. L'intervallo di tempo tra l'inizio della ricostituzione e la fine dell'iniezione o infusione endovenosa non deve superare un'ora.

Non congelare la soluzione ricostituita.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Merrem

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 500 mg di meropenem anidro.

Ogni flaconcino contiene meropenem triidrato equivalente a 1 g di meropenem anidro.

L'altro eccipiente è il sodio carbonato anidro.

Descrizione dell'aspetto di Merrem e contenuto della confezione

- Merrem è una polvere da bianco a giallo pallido, per soluzioni iniettabili o per infusione in flacone. Confezioni da 1 o 10 flaconcini.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria: Optinem
Belgio: Meronem IV
Bulgaria: Meronem
Cipro: MERONEM
Repubblica Ceca: MERONEM
Danimarca: MERONEM
Estonia: Meronem
Finlandia: Meronem
Francia: MERONEM
Germania: Meronem
Grecia: Meronem
Ungheria: Meronem
Islanda: Meronem
Irlanda: Meronem IV
Italia: MERREM
Lettonia: Meronem
Lituania: Meronem IV
Lussemburgo: Meronem IV
Malta: Meronem IV
Olanda: Meronem i.v.
Norvegia: Meronem
Polonia: Meronem
Portogallo: Meronem
Romania: Meronem i.v.
Slovacchia: Meronem 500mg i.v.
Slovenia: Meronem
Spagna: Meronem I.V.
Svezia: Meronem
Regno Unito: Meronem IV

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}
[Completare con i dati nazionali]

Avviso/istruzioni mediche

Gli antibiotici sono utilizzati per il trattamento delle infezioni causate da batteri. Non sono efficaci contro le infezioni causate da virus.

A volte un'infezione causata da batteri non risponde ad un ciclo di terapia antibiotica. Una delle ragioni più comuni per cui questo avviene è perché i batteri che causano l'infezione sono resistenti all'antibiotico che si sta assumendo. Questo significa che possono sopravvivere e anche moltiplicarsi nonostante l'antibiotico.

I batteri possono diventare resistenti agli antibiotici per molte ragioni. Utilizzare gli antibiotici correttamente può aiutare a ridurre la possibilità che i batteri diventino resistenti.

Quando il suo medico le prescrive un ciclo di terapia antibiotica è inteso per il trattamento della sola malattia in corso. Fare attenzione ai seguenti consigli la aiuterà a prevenire l'insorgere di resistenze batteriche che possano fermare l'azione dell'antibiotico.

1. È molto importante che assuma la giusta dose di antibiotico, nei giusti tempi e per il giusto numero di giorni. Legga le istruzioni sul foglietto e se non capisce qualcosa chieda spiegazioni al medico o al farmacista.
2. Non deve prendere l'antibiotico a meno che sia stato prescritto specificamente per lei e deve usarlo solo per trattare l'infezione per la quale è stato prescritto.
3. Non deve prendere antibiotici che sono stati prescritti per altre persone anche se hanno un'infezione simile alla sua.
4. Non deve dare antibiotici che sono stati prescritti per lei ad altre persone.
5. Se le avanzano antibiotici quando ha terminato il ciclo di terapia che le ha ordinato il medico deve portarli ad una farmacia per lo smaltimento appropriato.

[Completare con i dati nazionali]

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'autosomministrazione o la somministrazione ad altre persone di Merrem al proprio domicilio

Alcuni pazienti, genitori o assistenti sono stati addestrati a somministrare Merrem a domicilio.

Attenzione – Questo medicinale può essere autosomministrato o somministrato ad altre persone a domicilio solo dopo aver ricevuto un appropriato addestramento da parte di un medico o di un infermiere.

- Il medicinale deve essere miscelato con un altro liquido (il solvente). Il medico le dirà quanto solvente usare.
- Usare il medicinale subito dopo la preparazione. Non congelare.

Come preparare questo medicinale

1. Lavare e asciugare molto bene le mani. Preparare un'area di lavoro pulita.
2. Estrarre il contenitore di Merrem (il flaconcino) dalla confezione. Controllare il flaconcino e la data di scadenza. Verificare che il flaconcino sia intatto e non presenti segni di danneggiamento.
3. Rimuovere la ghiera colorata e pulire il tappo di gomma grigia con alcol. Lasciare asciugare il tappo di gomma.
4. Inserire un ago sterile nuovo in una siringa sterile nuova, senza toccare le estremità.
5. Prelevare la quantità raccomandata di "Acqua per preparazioni iniettabili" sterile e versarla nella siringa. La quantità di liquido necessaria è indicata nella tabella sottostante:

Dose di Merrem	Quantità di "Acqua per preparazioni iniettabili" necessaria per la diluizione
500 mg (milligrammi)	10 ml (millilitri)
1 g (grammo)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Nota: Se la dose prescritta di Merrem è superiore ad 1 g, dovrà utilizzare più di un flaconcino di Merrem. Può quindi prelevare il liquido e versarlo in una siringa.

6. Inserisca l'ago della siringa nella parte centrale della gomma grigia del flaconcino ed inietti la quantità raccomandata di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino o nei flaconcini di Merrem.
7. Rimuova l'ago dal flaconcino ed agiti bene il flaconcino per circa 5 secondi, o fino a quando la polvere sarà sciolta. Pulisca di nuovo il tappo di gomma grigia con alcol e lasci asciugare il tappo di gomma.
8. Con lo stantuffo della siringa completamente all'interno del corpo della siringa, rimetta l'ago sulla parte superiore in gomma grigia. Deve tenere in mano contemporaneamente la siringa ed il flaconcino, e capovolgere il flaconcino.
9. Tenendo la punta dell'ago immersa nel liquido, tirare indietro lo stantuffo della siringa e prelevare tutto il liquido contenuto nel flaconcino immettendolo nella siringa.
10. Rimuovere l'ago e la siringa dal flaconcino e gettare il flaconcino vuoto in un posto sicuro.
11. Tenere la siringa dritta, con la punta dell'ago rivolta verso l'alto. Picchiettare sulla siringa, in modo tale da far risalire in superficie eventuali bolle d'aria.
12. Eliminare l'eventuale aria presente nella siringa spingendo delicatamente lo stantuffo fino a completa eliminazione dell'aria.
13. Se sta utilizzando Merrem al suo domicilio, smaltisca in modo appropriato gli aghi e le linee di infusione utilizzati. Se il suo medico decide di interrompere il trattamento, smaltisca in modo appropriato il Merrem non utilizzato.

Come eseguire l'iniezione

Questo medicinale può essere somministrato anche tramite una piccola cannula o venflon, o per mezzo di un catetere tipo port o una linea di infusione centrale.

Somministrazione di Merrem mediante una piccola cannula o venflon (agocannula)

1. Rimuovere l'ago dalla siringa e gettare l'ago con accuratezza in un contenitore per materiali pungenti.
2. Strofinare la punta della piccola cannula o venflon con alcol e lasciare asciugare. Aprire il cappuccio della cannula e collegarlo alla siringa.
3. Spingere lentamente lo stantuffo della siringa per somministrare l'antibiotico costantemente per circa 5 minuti.
4. Una volta terminata la somministrazione dell'antibiotico e con la siringa vuota, rimuovere la siringa e procedere al lavaggio della zona, come raccomandato dal medico o dall'infermiere.
5. Chiudere il cappuccio della cannula e gettare la siringa con accuratezza in un contenitore per materiali pungenti.

Somministrazione di Merrem mediante un catetere tipo port o una linea di infusione centrale

1. Rimuovere il cappuccio del port o della linea, pulire l'estremità della linea con alcol e lasciare asciugare.
2. Collegare la siringa e spingere delicatamente lo stantuffo nella siringa per somministrare l'antibiotico costantemente per circa 5 minuti.
3. Una volta terminata la somministrazione dell'antibiotico, rimuovere la siringa e procedere al lavaggio della zona come raccomandato dal medico o dall'infermiere.
4. Inserire un nuovo cappuccio pulito sulla linea di infusione centrale e gettare la siringa con accuratezza in un contenitore per materiali pungenti.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le autorità nazionali competenti, con il coordinamento dello Stato membro di riferimento, sono tenute a garantire che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvedano a soddisfare le seguenti condizioni:

il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a portare a compimento una serie di fasi riguardanti la qualità associate al principio attivo e al prodotto medicinale e a presentare i dati elencati nella lettera d'impegno entro i tempi specificati.

Se i dati implicano una variazione, una domanda di variazione verrà presentata all'RMS.