

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)  
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), HOUDER(S) VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wenen Oostenrijk	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wenen Oostenrijk	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g /30 ml
België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel België	Meronem IV 500mg	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
België	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel België	Meronem IV 1g	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Bulgarije	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Bulgarije	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Cyprus	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	MERONEM	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml

<u>Lidstaat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning</u> <u>voor het in de handel</u> <u>brenge</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische</u> <u>vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud</u> <u>(Concentratie)</u>
Cyprus	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	MERONEM	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Tsjechische Republiek	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	MERONEM	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Tsjechische Republiek	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	MERONEM	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denemarken	MERONEM	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Denemarken	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denemarken	MERONEM	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Estland	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Verenigd Koninkrijk	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/10 ml
Estland	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Verenigd Koninkrijk	Meronem	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/20 ml

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Meronem 500mg	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Meronem 1g	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Frankrijk	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Frankrijk	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Frankrijk	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Frankrijk	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Duitsland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Duitsland	Meronem 500 mg	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Duitsland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Duitsland	Meronem 1000 mg	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/20 ml 5 mg/ml
Griekenland	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Griekenland	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Griekenland	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Griekenland	Meronem	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Hongarije	AstraZeneca Kft.- Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hongarije	Meronem 500mg intravenas injekcio	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Hongarije	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hongarije	Meronem 1g intravenas injekcio	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
IJsland	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Verenigd Koninkrijk	Meronem 500 mg stungulyfs-/ innrennsliststofn, lausn.	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
IJsland	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Verenigd Koninkrijk	Meronem 1 g stungulyfs- /innrennsliststofn, lausn.	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Ierland	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0,5 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Ierland	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml

<b><u>Lidstaat EU/EEA</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkte</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningswijze</u></b>	<b><u>Inhoud (Concentratie)</u></b>
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 500 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	500 mg/2 ml (niet in de handel)
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 250 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	250 mg/5 ml (niet in de handel)
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 500 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/10 ml (niet in de handel)
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 1000 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/20 ml (niet in de handel)

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 250 mg polvere e solvante per soluzione per infusione	250 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	250 mg/100 ml (niet in de handel)
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 500 mg polvere e solvante per soluzione per infusione	500 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/100 ml (niet in de handel)
Italië	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italië	MERREM 1000 mg polvere e solvante per soluzione per infusione	1 g	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	1 g/100 ml (niet in de handel)
Letland	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem 500mg	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Letland	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem 1g	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Litouwen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem IV	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/10 ml

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Litouwen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem IV	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/20 ml
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Luxemburg	Meronem IV 500mg	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Luxemburg	Meronem IV 1g	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0,5 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Nederland	Meronem i.v.	250 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	Wordt op dit moment ingetrokken
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Nederland	Meronem i.v.	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml



<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Nederland	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Nederland	Meronem i.v.	1000 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Noorwegen	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Noorwegen	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Noorwegen	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Noorwegen	Meronem	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Polen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Polen	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	500 mg/2 ml (niet in de handel)

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Roemenië	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Roemenië	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem i.v. 1g	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Slowaakse Republiek	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Verenigd Koninkrijk	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Slovenië	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Verenigd Koninkrijk	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	50 mg/ml

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningswijze</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
Slovenië	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Verenigd Koninkrijk	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	50 mg/ml
Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spanje	Meronem I.V., 500	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Spanje	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spanje	Meronem I.V., 1000	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml
Zweden	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Zweden	Meronem	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Zweden	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Zweden	Meronem	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/20 ml voor injectie of variabele concentratie voor infusie
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem IV 500mg	500 mg	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	500 mg/20 ml
Verenigd Koninkrijk	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Verenigd Koninkrijk	Meronem IV 1g	1 g	Poeder voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	1 g/30 ml

**BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE  
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN MERONEM EN GEASSOCIEERDE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Meropenem maakt deel uit van de familie van de bètalactamantibiotica en behoort tot de klasse van de carbapenems. Het is een antibacterieel middel met *in vitro* een breedspectrumwerking tegen grampositieve en gramnegatieve, aërobe en anaërobe pathogenen, waaronder *Enterobacteriaceae* die ESBL ("extended-spectrum beta-lactamase" – bètalactamasen met breder werkingspectrum) en chromosomaal gecodeerd AMpC-bètalactamasen produceren. Net als andere bètalactamantibiotica remt het de bacteriële celwandsynthese, maar is het resistent tegen afbraak door bètalactamasen of cefalosporinasen.

Het CHMP merkte op dat het toepassingsgebied van de harmonisatieprocedure inzake de samenvatting van de productkenmerken twee sterkten (500 mg en 1 g) van de unieke intraveneuze (i.v.) farmaceutische vorm omvat.

Het CHMP heeft een aantal gebieden in de productinformatie voor meropenem beoordeeld die onderling afweken en heeft de herziene productinformatie goedgekeurd. De belangrijkste gebieden voor harmonisatie waren de volgende.

- Kwesties inzake de kwaliteit

De vergunninghouder legde een harmonisatie van Module 3 over. Het werkzame bestanddeel meropenetrihydraat wordt door twee fabrikanten geproduceerd. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japan) was de eerste fabrikant en ACS Dobfar SpA (Milaan/Italië) is een tweede fabrikant die zowel de intermediaire stof HECA als het zuivere, steriele meropenetrihydraat produceert. Deze laatste fabrikant is eveneens in de meeste lidstaten goedgekeurd en wordt daarom ook in de geharmoniseerde documentatie vermeld.

De gepresenteerde informatie geeft de momenteel voor Dainippon Sumitomo Pharma en ACS Dobfar SpA goedgekeurde informatie weer en omvat aanvullende gegevens en de veranderingen die tot nu toe zijn doorgevoerd.

De in de kwaliteitsmodule overgelegde informatie betreffende de stabiliteit van de producten wordt aangevuld met de recentste commerciële gegevens die ondersteunen dat de middelen 4 jaar houdbaar zijn wanneer ze bij maximaal 30 °C worden bewaard.

Rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken die betrekking hebben op de kwaliteitsaspecten van het dossier, met name rubriek 6.3 en 6.4, werden eveneens geharmoniseerd. De vergunninghouder heeft zich in zijn schriftelijke toezegging van 23 juli 2009 ertoe verplicht binnen het specificerde tijdsbestek aanvullende gegevens te overleggen.

- Kwesties inzake veiligheid en werkzaamheid

#### Rubriek 4.1 –Therapeutische indicaties

#### **Pneumonie, waaronder buiten het ziekenhuis opgelopen ("community-acquired") pneumonie en nosocomiale pneumonie**

Het klinische programma dat werd overgelegd ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning, beschreef zes klinische onderzoeken bij ongeveer 1200 patiënten, waarvan er ongeveer 650 met meropenem werden behandeld. Voor deze onderzoeken werden patiënten met een ondersteluchtweginfectie gerekruteerd, wat toentertijd passend was. De vergunninghouder verstreekte een overzicht van de pathogenen die relevant zijn voor ondersteluchtweginfecties, waaronder een samenvatting van de MIC-waarden voor de algemeen bij ondersteluchtweginfecties voorkomende pathogenen die waren geïsoleerd.

Hoewel wordt erkend dat niet bij alle patiënten met "community-acquired" pneumonie (CAP) behandeling met een carbapenem noodzakelijk is, betoogde de vergunninghouder dat beperking van de indicatie tot uitsluitend ernstige gevallen niet nodig is, aangezien de ernst al wordt geïmpliceerd door de toedieningsweg van het middel en andere aspecten van de etikettering. Rekening houdend met alle informatie was het CHMP van oordeel dat er geen dwingende behoefte bestond om beperkende voorwaarden voor de indicatie CAP te stellen, aangezien niet wordt verwacht dat een zorgverlener zijn toevlucht zal nemen tot het gebruik van een intraveneus middel voor de behandeling van een lichte vorm van CAP.

Rekening houdend met de beoogde pathogenen en de potentiële ernst van deze infecties, de recente klinische onderzoeken, de klinische praktijk, de huidige microbiologische context, de internationale en nationale richtsnoeren, en gelet op het juiste gebruik van antibiotica, kan meropenem daarentegen worden beschouwd als een geschikte antibacteriële behandeling voor in het ziekenhuis opgelopen pneumonie ("hospital-acquired" pneumonie - HAP). Hoewel de bacteriologie van nosocomiale pneumonie en beademingsgerelateerde pneumonie ("ventilator-associated" pneumonie - VAP) overeenkomt, zijn de ernst van de algehele toestand van de patiënten en de behandelingsuitkomst voldoende verschillend om te overwegen dat de werkzaamheid bij VAP niet van de werkzaamheid bij nosocomiale pneumonie kan worden afgeleid. Daarbij is meropenem niet formeel beoordeeld in een klinisch onderzoek naar VAP. Het CHMP aanvaardde daarom dat de ernst van de algehele toestand van de patiënten en de behandelingsuitkomst voldoende verschillend zijn om ervoor te zorgen dat de werkzaamheid bij VAP niet wordt afgeleid van de werkzaamheid bij HAP.

Het CHMP keurde uiteindelijk de volgende indicatie goed:

***Pneumonie, waaronder "community-acquired" pneumonie en nosocomiale pneumonie***

Hierbij moet ook worden opgemerkt dat voor volwassenen en kinderen dezelfde overwegingen voor pneumonie gelden. Met betrekking tot de pediatrische populatie is het CHMP het met de vergunninghouder eens om "3 maanden" als onderste leeftijdsgrens te vermelden, maar is van oordeel dat de optie van behandeling van kinderen jonger dan 3 maanden, waaronder pasgeborenen, moet worden gehandhaafd.

**Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose (CF)**

Het klinische programma dat werd overgelegd ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning, beschreef één klinisch onderzoek bij 40 patiënten, waarvan er 27 met meropenem werden behandeld. Gegevens van 122 patiënten (van wie er 70 meropenem in combinatie met tobramycine kregen toegediend) uit dit onderzoek en een aanvullend onderzoek uitgevoerd sinds de eerste registratie, laten zien dat meropenem effectief is voor de behandeling van ondersteluchtweginfecties bij patiënten met CF en even effectief als ceftazidim alleen of in combinatie met tobramycine. Ook werd een samenvatting van de MIC-waarden gepresenteerd voor de algemeen voorkomende longpathogenen die bij patiënten met CF in de twee onderzoeken waren geïsoleerd.

Gezien recente gegevens voor de gevoeligheid van Europese isolaten uit diverse surveillanciprogramma's en klinische gegevens stelt AstraZeneca voor *P. aeruginosa* en *Burkholderia cepacia* toe te voegen aan de soorten die mogelijk resistent zijn tegen meropenem. Hoewel er ook andere geneesmiddelen werkzaam zijn tegen *P. aeruginosa*, willen specialisten tussen middelen kunnen kiezen om problemen als tijdelijke afname van de gevoeligheid (d.w.z. antibiotica-rotatie), allergie of andere vormen van intolerantie te ondervangen. De meeste specialisten zouden voor de behandeling van patiënten met CF combinaties van antibiotica aanbevelen, waaronder combinaties die intraveneus, oraal of door inhalatie worden toegediend. De vergunninghouder besprak het bewijsmateriaal voor voordeel van Meronem dat afkomstig was van proeven, nationale en internationale gegevens inzake het verstrekken van een geneesmiddel op basis van een artsenverklaring ("named patiënt")/schrijnende gevallen ("compassionate use") en van vergelijkende onderzoeken. Ook werden andere behandelingen besproken. Verbetering van de longfunctie na een acute pulmonale exacerbatie bij CF is belangrijk voor de kwaliteit van leven en de overleving van de

patiënt, aangezien de longfunctie de beste voorspellende factor voor mortaliteit is. Verbetering van de longfunctie is daarom het belangrijkste voordeel dat behandeling met meropenem oplevert. Voor CF zijn er maar weinig adequate gegevens uit klinische onderzoeken voorhanden om een robuuste beoordeling van het voordeel uit te voeren, maar de vergunninghouder besprak twee recente onderzoeken waarin meropenem in combinatie met tobramycine werd geëvalueerd en waarvan er één nog steeds een van de grootste, ooit bij CF uitgevoerde onderzoeken is. Een verbetering van de longfunctie blijkt ook duidelijk bij met meropenem behandelde CF-patiënten uit twee "compassionate use" programma's die door de vergunninghouder werden besproken.

De veiligheid van Meronem bij CF zoals afgeleid uit proeven, nationale en internationale gegevens inzake de verstrekking van een geneesmiddel op basis van een artsenverklaring ("named patiënt")/schrijnende gevallen ("compassionate use") en van vergelijkende onderzoeken tussen meropenem en tobramycine of ceftazidim werd eveneens besproken. De vergunninghouder voerde ook in het bestand met veiligheidsgegevens van patiënten een zoekbewerking uit naar gevallen met een medische voorgeschiedenis van CF. Bij 273 gevallen werden in totaal 484 gebeurtenissen geïdentificeerd, die door de vergunninghouder werden samengevat en besproken. De vergunninghouder heeft geen meldingen ontvangen van ongewenste voorvallen gerelateerd aan geïnhaald of verneveld meropenem. Op grond van de besproken gegevens concludeerde de vergunninghouder dat het beschreven veiligheidsprofiel in de populatie patiënten met CF overeenkomt met het algemeen beschreven profiel en dat meropenem goed wordt verdragen. Misselijkheid en veranderingen in leverfunctietests behoren tot de meest voorkomende risico's en deze bevindingen waren omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

Het CHMP was van oordeel dat de argumenten van de vergunninghouder toereikend waren en stemde ermee in dat de specifieke vermelding van cystische fibrose in de rubriek "indicatie" direct onder ondersteluchtweginfecties wordt geplaatst:

### ***Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose***

Met betrekking tot de pediatrie populatie was het CHMP het met de vergunninghouder eens om "3 maanden" als onderste leeftijdsgrens te vermelden, maar was van oordeel dat de optie van behandeling van kinderen jonger dan 3 maanden, waaronder pasgeborenen, moet worden gehandhaafd.

### **Gecompliceerde urineweginfecties**

Tot nu toe zijn er door AstraZeneca (AZ) zeven gesponsorde onderzoeken naar urineweginfecties uitgevoerd. Al deze onderzoeken (één centraal en zes ondersteunend) zijn eerder overgelegd bij de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning. Voor de AZ-onderzoeken was gecompliceerde urineweginfectie gerelateerd aan structurele en/of functionele afwijkingen als prostaathypertrofie, hydronefrose, neurogene blaas, vesico-ureterale reflux, strictuur, calculus, tumor, hogere-urineweginfectie of prolaps, verblijfskatheter of gelijktijdig uitgevoerde urologische diagnostische of chirurgische procedure. Ook werd een samenvatting van de MIC-waarden toegevoegd.

De geschiktheid van carbapenems inclusief meropenem voor urineweginfectie wordt ondersteund door de klinische onderzoeken en de klinische ervaring. Het klinische richtsnoer beveelt -penems aan in geval van gecompliceerde urineweginfectie zonder onderscheid te maken tussen de geneesmiddelen wat betreft werkzaamheid en veiligheid. Rekening houdend met de kennis van de farmacologische klasse van de -penems, de huidige microbiologische context, de klinische praktijk en de klinische aanbevelingen, de medische noodzaak van -penems in bepaalde situaties en het feit dat meropenem uitsluitend moet worden gebruikt in geval van ernstige bacteriële infecties (vermoedelijk) veroorzaakt door pathogenen die resistent zijn tegen andere bètalactamantibiotica en gevoelig voor meropenem, was het CHMP dan ook van oordeel dat de volgende formulering voor meropenem in de therapeutische indicatie van de samenvatting van de productkenmerken aanvaardbaar was:

### ***Gecompliceerde urineweginfecties***

Hierbij moet worden opgemerkt dat voor volwassenen en kinderen dezelfde overwegingen voor gecompliceerde urineweginfectie gelden. Met betrekking tot de pediatrie populatie is het CHMP

het met de vergunninghouder eens om "3 maanden" als onderste leeftijdsgrens te vermelden, maar is van oordeel dat de optie van behandeling van kinderen jonger dan 3 maanden, waaronder pasgeborenen, moet worden gehandhaafd.

### **Gecompliceerde intra-abdominale infecties**

Het klinische programma dat werd overgelegd ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning, beschreef vijf klinische onderzoeken bij ongeveer 1 150 patiënten met een intra-abdominale infectie, waarvan er ongeveer 580 met meropenem werden behandeld. Sinds de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning zijn er nog vijf aanvullende klinische onderzoeken bij ongeveer 650 patiënten uitgevoerd (gegevens over aantallen met meropenem behandelde patiënten zijn niet beschikbaar). De vergunninghouder stelde ook een lijst op van de pathogenen die relevant zijn voor intra-abdominale infecties, waaronder een samenvatting van de MIC-waarden voor de algemeen bij intra-abdominale infecties voorkomende pathogenen die in de klinische onderzoeken waren geïsoleerd.

Het CHMP merkte op dat de voorgestelde indicatie bij gecompliceerde intra-abdominale infecties overeenkomt met de klinische documentatie en de klinische ervaring die op dit terrein is opgedaan. Meropenem wordt in de therapeutische richtsnoeren genoemd als een aanbevolen geneesmiddel en de indicatie "intra-abdominale infecties" is in alle 29 Europese landen goedgekeurd. Daarom bevestigde het CHMP dat de volgende formulering van de therapeutische indicatie adequaat was:

#### ***Gecompliceerde intra-abdominale infecties***

Voor volwassenen en kinderen gelden voor intra-abdominale infecties dezelfde overwegingen. Met betrekking tot de pediatrie populatie is het CHMP het met de vergunninghouder eens om "3 maanden" als onderste leeftijdsgrens te vermelden, maar is van oordeel dat de optie van behandeling van kinderen jonger dan 3 maanden, waaronder pasgeborenen, moet worden gehandhaafd.

### **Infecties tijdens en na de bevalling**

Het klinische programma dat werd overgelegd ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning, beschreef één klinisch onderzoek bij ongeveer 500 patiënten met obstetrische en gynaecologische infecties, waarvan er ongeveer 250 met meropenem werden behandeld. Uit gegevens van dit onderzoek bleek dat meropenem zeer effectief was ten aanzien van de behandeling van bacteriële gynaecologische infecties. De klinische en bacteriologische effectiviteit van meropenem als monotherapie kwam overeen met die van de combinatiebehandeling van clindamycine plus gentamicine. Er werd tevens een samenvatting van de MIC-waarden gepresenteerd voor de algemeen bij gynaecologische infecties voorkomende pathogenen die waren geïsoleerd in het klinische onderzoek dat met de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning werd overgelegd.

Het CHMP was van mening dat het artificieel zou zijn nadruk te leggen op enkele gynaecologische subinfecties, aangezien het bewijs voor gynaecologische infecties in het algemeen beperkt was en in het bijzonder wanneer specifieke subindicaties als episiotomie, endometritis werden beoordeeld. Het CHMP oordeelde dan ook dat het beter was deze subindicaties te rangschikken onder algemene termen en stemde daarom in met de volgende indicatie:



### ***Infecties tijdens en na de bevalling***

Er werd opgemerkt dat deze indicatie werd geclaimd voor volwassenen en kinderen, maar de vergunninghouder stelde geen aanbeveling voor de toediening bij kinderen voor; gezien de geclaimde gynaecologische infecties wordt dit echter aanvaard.

### **Gecompliceerde infecties van huid en weke delen**

Het klinische programma dat werd overgelegd ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning, beschreef zes klinische onderzoeken bij ongeveer 950 patiënten met infecties van huid en weke delen, waarvan er ongeveer 470 met meropenem werden behandeld. Sinds de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning zijn er nog twee aanvullende klinische onderzoeken uitgevoerd bij ongeveer 1 050 patiënten, waarvan er ongeveer 520 patiënten met meropenem werden behandeld.

Het CHMP was van oordeel dat de door de vergunninghouder ingediende klinische documentatie niet sterk bijdroeg aan de beoordeling, aangezien de onderzoeken sterk uiteenlopende huidinfecties omvatten zonder robuuste documentatie over ernstige cellulitis, wat niet helemaal relevant is gezien het belang van de -penems. Het belang om carbapenems inclusief meropenem te gebruiken voor gecompliceerde infecties van huid en weke delen wordt nu echter ondersteund door de klinische ervaring. Rekening houdend met de microbiologische werking van de -penems, de huidige microbiologische context, de klinische praktijk, de medische noodzaak van -penems in bepaalde situaties en het feit dat meropenem uitsluitend is bedoeld in geval van ernstige bacteriële infecties (vermoedelijk) veroorzaakt door pathogenen die resistent zijn tegen andere bètalactamantibiotica en gevoelig voor meropenem, was het CHMP dan ook van oordeel dat de volgende indicatie aanvaardbaar was:

### ***Gecompliceerde infecties van huid en weke delen***

Hierbij werd opgemerkt dat voor volwassenen en kinderen ten aanzien van gecompliceerde infecties van huid en weke delen dezelfde overwegingen gelden. Met betrekking tot de pediatrische populatie is het CHMP het met de vergunninghouder eens om "3 maanden" als onderste leeftijdsgrens te vermelden, maar is van oordeel dat de optie van behandeling van kinderen jonger dan 3 maanden, waaronder pasgeborenen, moet worden gehandhaafd.

### **Acute bacteriële meningitis**

Het klinische programma dat werd overgelegd ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning, beschreef vier klinische onderzoeken bij ongeveer 220 patiënten met meningitis, waarvan er ongeveer 120 met meropenem werden behandeld. Uit gegevens afkomstig van deze onderzoeken bleek dat meropenem effectief was voor de behandeling van bacteriële meningitis en even effectief als cefotaxim/ceftriaxon. Er werd tevens een samenvatting van de MIC-waarden gepresenteerd voor de algemeen bij meningitis voorkomende pathogenen die waren geïsoleerd in de klinische onderzoeken die bij de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning werden overgelegd.

Onderzoeken 3591IL/0065 en 3591IL/0022 omvatten uitsluitend pediatrische patiënten; de onderzoeken 3591IL/0020 en 3591IL/0021 omvatten zowel pediatrische als volwassen patiënten. Dat meropenem een passend middel is ter behandeling van acute bacteriële meningitis bij volwassenen, wordt gebaseerd op de beoordeling van de hierboven genoemde volwassenen, plus op een extrapolatie van de werkzaamheid bij de veel grotere groep kinderen met meningitis die eveneens werd beoordeeld. Deze extrapolatie wordt, met kennis van de dosisrelatie tussen volwassenen en kinderen (40 mg/kg bij kinderen komt overeen met een eenheidsdosis van 2 g bij volwassenen), als valide beschouwd, omdat de pathofysiologie van meningitis en de bacteriële etiologie ervan bij volwassenen en kinderen in wezen gelijk zijn.

Ondanks de ontoereikende klinische gegevens die zijn overgelegd, mag het essentiële belang van dit geneesmiddel dan ook niet worden genegeerd, in het bijzonder wat betreft resistente gramnegatieve stammen die bètalactamase met een breed werkingsspectrum produceren. Momenteel is men van oordeel dat het gebruik van meropenem bij meningitis wordt ondersteund door de klinische ervaring en wordt erkend in de therapeutische richtsnoeren. Rekening houdend met de microbiologische werking van meropenem, de huidige microbiologische context, de klinische praktijk, de medische noodzaak van -penems in bepaalde situaties en het feit dat meropenem uitsluitend is bedoeld in geval van ernstige bacteriële infecties (vermoedelijk) veroorzaakt door pathogenen die resistent zijn tegen andere bètalactamantibiotica en gevoelig voor meropenem, was het CHMP dan ook van oordeel dat de indicatie "acute bacteriële meningitis" aanvaardbaar was.

Met betrekking tot de pediatrische populatie is het CHMP het met de vergunninghouder eens om "3 maanden" als onderste leeftijdsgrens te vermelden, maar is van oordeel dat de optie van behandeling van kinderen jonger dan 3 maanden, waaronder pasgeborenen, moet worden gehandhaafd. Het CHMP oordeelde dat hoewel het bewijs bij volwassenen beperkter was dan bij kinderen, meropenem een geschikte optie is om ook volwassen gevallen van acute meningitis te behandelen.

Daarom werd door het CHMP de volgende formulering overeengekomen:

### ***Acute bacteriële meningitis***

#### **Behandeling van patiënten met febriële neutropenie**

Het klinische programma dat werd overgelegd ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning, beschreef twee klinische onderzoeken bij ongeveer 470 patiënten, waarvan er ongeveer 230 met meropenem werden behandeld.

Het CHMP merkte op dat de indicatie "neutropenie" momenteel in de meeste lidstaten is goedgekeurd. Het belang van het gebruik van meropenem als empirische behandeling voor febriële neutropenie wordt ondersteund door de klinische ervaring en wordt erkend in de therapeutische richtsnoeren. Rekening houdend met de bij deze toestand betrokken bacteriën, de huidige microbiologische context, de klinische praktijk, de medische noodzaak van -penems in bepaalde situaties en het feit dat meropenem uitsluitend is bedoeld in geval van ernstige bacteriële infecties (vermoedelijk) veroorzaakt door pathogenen die resistent zijn tegen andere bètalactamantibiotica en gevoelig voor meropenem, was het CHMP dan ook van oordeel dat de indicatie voor de *behandeling van febriële neutropenie* aanvaardbaar was.

Hierbij werd opgemerkt dat voor volwassenen en kinderen dezelfde overwegingen gelden. Met betrekking tot de pediatrische populatie is het CHMP het met de vergunninghouder eens om "3 maanden" als onderste leeftijdsgrens te vermelden, maar is van oordeel dat de optie van behandeling van kinderen jonger dan 3 maanden, waaronder pasgeborenen, moet worden gehandhaafd.

Het CHMP bereikte overeenstemming over de volgende geharmoniseerde indicatie:

### ***Meronem kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie***

Vanuit een conceptueel perspectief kunnen combinaties van antibacteriële middelen uit verschillende klassen werkzaam zijn tegen onvermoede pathogenen, antibioticaresistente pathogenen als *P. aeruginosa* beter bestrijden, resistentie tegen antibiotica voorkómen of verminderen en betere klinische en bacteriologische uitkomsten bereiken. Dit kan ook bijdragen aan resistentievermindering doordat horizontale overdracht van onvoldoende behandelde infecties veroorzaakt door antibioticaresistente pathogenen wordt teruggedrongen. Het besluit om meropenem te gebruiken als onderdeel van een combinatiebehandeling wordt genomen door de zorgverleners, waarbij rekening wordt gehouden met de kenmerken van de individuele patiënt, de infectie die wordt behandeld, de overheersende lokale bacteriële flora en het gevoeligheidsprofiel van deze bacteriën voor antibiotica.

Het veiligheidsprofiel is voornamelijk gebaseerd op klinische proeven met monotherapie. Het aantal postmarketingmeldingen van ongewenste voorvallen bij patiënten behandeld met twee middelen is klein en daarom is het niet mogelijk hieruit te extrapoleren.

Het CHMP was van oordeel dat er geen dwingende noodzaak bestond tot een specifieke uitspraak over combinatiestrategieën in de samenvatting van de productkenmerken, aangezien de klinische praktijk wordt gestuurd door het officiële richtsnoer, waarnaar in rubriek 4.1 van de samenvatting van de productkenmerken wordt verwezen:

***Er moet aandacht worden geschonken aan het officiële richtsnoer voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.***

#### **Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening**

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP de dosering heeft geharmoniseerd, met voor zowel volwassenen en adolescenten als voor kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg een dosis van 500 mg of 1 g (toe te dienen elke 8 uur) en voor kinderen vanaf 3 maanden (en jonger) tot 11 jaar en een lichaamsgewicht van maximaal 50 kg een dosis van 10 of 20 mg/kg (toe te dienen elke 8 uur) voor de volgende indicaties:

- Pneumonie, waaronder "community-acquired" pneumonie en nosocomiale pneumonie
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Infecties tijdens en na de bevalling (uitsluitend voor volwassenen)
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen

Voor bovengenoemde indicaties was het CHMP de mening toegedaan dat, gezien het veiligheidsprofiel, een dosis van 1 g als i.v. bolus bij volwassenen en 20 mg/kg i.v. bolus bij kinderen niet mag worden overschreden. Het CHMP bereikte overeenstemming over toevoeging van de volgende tekst aan rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken:

***Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van een intraveneuze bolus van 2 g of de overeenkomende bolus bij kinderen van 40 mg/kg***

Voor bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose stemde het CHMP in met het voorstel van de vergunninghouder om in het doseringsschema de dosering van 2 g/8 uur bij volwassenen en adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg, en van 40 mg/kg elke 8 uur bij kinderen vanaf 3 maanden (en jonger) tot 11 jaar en met een lichaamsgewicht van maximaal 50 kg op te nemen, aangezien de behandeling van infecties veroorzaakt door *Acinetobacter* of *P. aeruginosa* specifiek vraagt om hogere doses. Lagere doses voor de behandeling van dergelijke infecties moeten worden vermeden vanwege het risico van suboptimale concentraties.

Voor de indicatie "acute bacteriële meningitis" stemde het CHMP in met het voorstel van de vergunninghouder om in het doseringsschema de hogere doses van 2 g elke 8 uur uitsluitend voor zowel volwassenen en adolescenten als voor kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg op te nemen. Voor kinderen vanaf 3 maanden (en jonger) tot 11 jaar en een lichaamsgewicht van maximaal 50 kg werd een dosis van 40 mg/kg elke 8 uur overeengekomen.

Voor geen van de indicaties werd een dosisaanpassing noodzakelijk geacht bij patiënten met leverfunctiestoornis en bij ouderen met een normale nierfunctie of een creatinineklaring van meer dan 50 ml/min. Met betrekking tot de dosering bij ouderen was het CHMP van oordeel dat een leeftijd hoger dan 65 jaar niet *per se* een probleem vormt voor toediening van het geneesmiddel, tenzij de klinische toestand en de nierfunctie van de patiënt aanzienlijk veranderd zijn.

Ten aanzien van het toedieningsschema voor volwassenen met nierfunctiestoornis verklaarde de vergunninghouder dat dosisaanpassingen van de bovengrens van 1 g naar 2 g niet zijn onderzocht maar wel in de klinische praktijk op grote schaal plaatsvinden.

De aanbeveling van de vergunninghouder voor toediening gedurende 15 tot 30 minuten is gebaseerd op toedieningsaanbevelingen aangehouden in de werkzaamheidsonderzoeken die werden uitgevoerd ter ondersteuning van de registratie van meropenem.

#### **Rubriek 4.3 – Contra-indicaties**

Het CHMP stemde in met de volgende informatie die door de vergunninghouder was toegevoegd aan rubriek 4.3 van de samenvatting van de productkenmerken inzake overgevoeligheid voor een ander carbapenem en ernstige overgevoeligheid (zoals anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een andere type bètalactamantibioticum (zoals penicillinen of cefalosporinen).

*Overgevoeligheid voor een ander carbapenem.*

*Ernstige overgevoeligheid (zoals anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een ander type bètalactamantibioticum (zoals penicillinen of cefalosporinen).*

#### **Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het CHMP merkte op dat het veiligheidsprofiel van meropenem goed bekend is en dat overgevoeligheid, waaronder ernstige reacties, als kenmerkend voor de klasse van de carbapenems wordt beschouwd. Dit in aanmerking nemend werd rubriek 4.4 herzien met wijzigingen in de alinea's betreffende overgevoeligheid en het maag-darmstelsel.

Het CHMP stelde voor de informatie over convulsies en hepatische reacties te handhaven, aangezien een dergelijke verklaring de aandacht van voorschrijvende artsen vestigt op de noodzaak voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van meropenem, waarbij rekening wordt gehouden met beide typen ongewenste voorvallen.

Het CHMP was van oordeel dat de door de vergunninghouder ingediende informatie onvoldoende en niet overtuigend genoeg was om monitoring van de behandeling met het oog op hepatotoxiciteit te kunnen schrappen.

#### **Rubriek 4.5 – Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het CHMP was van mening dat toediening van een combinatie van probenecide en meropenem naar verwachting geen klinische gevolgen zal hebben gezien de beperkte stijging van de spiegel. Het CHMP was het erover eens dat tijdens behandeling met Meronem moet worden afgezien van het gebruik van valproïnezuur. Ten slotte, met betrekking tot de potentiële interactie met anticoagulantia, handhaaft het CHMP zijn standpunt dat effecten van orale anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik met antibiotica kunnen worden versterkt.

#### **Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding**

Het CHMP stemde in met de bijgewerkte geharmoniseerde formulering voorgesteld voor de subrubrieken "Zwangerschap" en "Borstvoeding" in rubriek 4.6, die in lijn was met het richtsnoer inzake beoordeling van het risico van geneesmiddelen voor zwangerschap en borstvoeding (Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation; EMEA/CHMP/203927/2005, juli 2008).

#### **Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens beschikbaar, maar naar verwachting zal Meronem de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen niet beïnvloeden.

De door de vergunninghouder voorgestelde formulering is door het CHMP geaccepteerd.

#### **Rubriek 4.8 – Bijwerkingen**

Het CHMP merkte op dat in de door de vergunninghouder overgelegde gegevens uit onderzoeken of beoordelingen enkele gevallen van convulsies met meropenem zijn gemeld. Aangezien deze reactie als relevant wordt beschouwd voor de klasse van de carbapenems en als formulering is opgenomen in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken van andere carbapenems, stemde het CHMP dan ook in met de volgende verklaring in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken van Meronem:

***Tijdens behandeling met carbapenems, met inbegrip van meropenem, zijn zeldzame gevallen van epileptische aanvallen gemeld (zie rubriek 4.8).***

Het CHMP was het er dan ook mee eens dat de twee bijwerkingen "verhoogd bloedcreatinine" en "verhoogd bloedureum" moeten worden opgenomen in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken van Meronem als "soms optredende bijwerkingen".

#### **Rubriek 4.9 – Overdosering**

Het CHMP was van oordeel dat opzettelijke overdosering van Meronem onwaarschijnlijk is, hoewel accidentele overdosering mogelijk is, in het bijzonder bij patiënten met nierfunctiestoornis. Bij personen met een normale nierfunctie zal snelle eliminatie via de nieren optreden. Meronem en zijn metaboliet worden door hemodialyse verwijderd.

#### **Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen**

Het CHMP merkte op dat de EU-landen zelf niet van mening zijn dat er, afgezien van de EUCAST-breekpunten, ook CLSI-breekpunten noodzakelijk zijn. Het CHMP was dan ook unaniem van oordeel dat er geen plaats is voor CLSI-breekpunten zodra er EUCAST-breekpunten beschikbaar zijn. De alinea over CLSI werd dan ook geschrapt en alleen de informatie afkomstig van EUCAST werd gespecificeerd voor deze geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken in de EU. De tabel met het antibacteriële spectrum werd eveneens gewijzigd.

Tot slot werden de alinea's "Species waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen" en de "Inherent resistente organismen" herzien.

#### **Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen**

Het CHMP nam kennis van het voorstel van de vergunninghouder voor deze rubriek en achtte dit aanvaardbaar. In het bijzonder de subrubriek specifiek voor pasgeborenen werd gewaardeerd. Het CHMP keurde een geharmoniseerde tekst voor deze rubriek goed.

#### **Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het CHMP was van oordeel dat meropenem een relatief lage acute toxiciteit vertoont, ook al werden er effecten waargenomen op de nieren met 2 200 mg/kg bij muizen, met 2 000 mg/kg bij honden en met 500 mg/kg bij apen. Het CHMP stemde in met de extra wijzigingen in deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken, waarin de effecten op de nieren bij muizen, honden en apen worden vermeld.

Ook werden er aanvullende wijzigingen inzake de effecten op het centrale zenuwstelsel bij knaagdieren toegevoegd aan rubriek 5.3 van de samenvatting van de productkenmerken.

#### **Rubriek 6.1 – Lijst van hulpstoffen**

Op grond van de overgelegde kwaliteitsgegevens was het CHMP het erover eens dat watervrij natriumcarbonaat het enige niet-werkzame bestanddeel in het geneesmiddel is. Het werd toegevoegd voor een betere oplosbaarheid van het bulkgeneesmiddel door de pH van de oplossing te verhogen tot boven de pKa-waarde van de carboxylgroep van meropenem.

## **Rubriek 6.2 – Gevallen van onverenigbaarheid**

Op grond van de overgelegde kwaliteitsgegevens was het CHMP het erover eens dat dit geneesmiddel niet mag worden gemengd met andere geneesmiddelen met uitzondering van de in rubriek 6.6 genoemde middelen.

## **Rubriek 6.3 – Houdbaarheid**

De gegevens overgelegd in de kwaliteitsmodule betreffende de stabiliteit van de producten, worden aangevuld met de recentste commerciële gegevens die ondersteunen dat de middelen 4 jaar houdbaar zijn wanneer ze bij maximaal 30 °C worden bewaard. Het CHMP was het erover eens dat voor gereconstitueerde oplossingen "onmiddellijk gebruik" geboden is, in het bijzonder aangezien er sprake is van zeer snelle afbraak van glucose 5 %. Daarom vermeldt rubriek 6.3 van de samenvatting van de productkenmerken dat gereconstitueerde oplossingen binnen 1 uur moeten worden gebruikt (deze periode omvat de bereiding van de gereconstitueerde oplossing én de duur van de intraveneuze injectie of infusie van de gereconstitueerde oplossing).

## **Rubriek 6.4 – Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij de bewaring**

Op grond van de overgelegde kwaliteitsgegevens concludeerde het CHMP dat het middel beneden 30 °C moet worden bewaard en dat de gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer mag worden bewaard.

## Rubriek 6.5 – Aard en inhoud van de verpakking

Op grond van de overgelegde kwaliteitsgegevens wijzigde het CHMP de tekst in deze rubriek en voegde de vermelding toe dat het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 1 of 10 injectieflacons en dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## Rubriek 6.6 – Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Op grond van de overgelegde kwaliteitsgegevens concludeerde het CHMP dat meropenem voor intraveneuze bolusinjectie met steriel water voor injectie moet worden gereconstitueerd en dat voor intraveneuze infusie injectieflacons meropenem direct kunnen worden gereconstitueerd met 0,9 % natriumchlorideoplossing of 5 % glucoseoplossing voor infusie.

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER**

Overwegende dat

- de verwijzing harmonisatie van de samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter tot doel had,
- de door de vergunninghouder voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CHMP goedkeuring geadviseerd van de wijziging van de vergunning(en) voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I). De voorwaarden van de vergunning voor het in de handel worden uiteengezet in bijlage IV.



**BIJLAGE III**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

**N.B: deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters is de versie die geldig is op het moment van de beschikking van de Commissie.**

**Na de beschikking van de Commissie zullen de bevoegde instanties in de lidstaten, in overleg met de referentielidstaat, de productinformatie voor zover noodzakelijk aanpassen. Het is daarom mogelijk dat deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters niet een weergave zijn van de huidige tekst.**



## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 500 mg

Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 1000 mg

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 500 mg

Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat equivalent aan 500 mg anhydrisch meropenem.

Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 1000 mg

Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat equivalent aan 1000 mg anhydrisch meropenem.

Hulpstof(fen):

Elke 500 mg injectieflacon bevat 104 mg natriumcarbonaat equivalent aan ongeveer 2,0 mEq natrium (ongeveer 45 mg).

Elke 1000 mg injectieflacon bevat 208 mg natriumcarbonaat equivalent aan ongeveer 4,0 mEq natrium (ongeveer 90 mg).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

Een wit tot lichtgeel poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Meronem is aangewezen voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 3 maanden (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Pneumonie, inclusief buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en nosocomiale pneumonie
- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Intra- en postpartum infecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen
- Acute bacteriële meningitis

Meronem kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

De officiële richtlijnen over adequaat gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De onderstaande tabellen geven algemene aanbevelingen voor de dosering.

Bij de toegediende dosis meropenem en de duur van de behandeling dient rekening te worden gehouden met type en ernst van de te behandelen infectie en met de klinische respons.

Een dosering tot 2 g driemaal daags bij volwassenen en adolescenten en een dosis tot 40 mg/kg driemaal daags bij kinderen kan in het bijzonder geschikt zijn bij de behandeling van bepaalde typen infecties, zoals nosocomiale infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter* spp.

Aanvullende overwegingen voor de dosering zijn nodig bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie (zie verder onderstaande tabel).

### Volwassenen en adolescenten

Infectie	Elke 8 uur toe te dienen dosis
Pneumonie, inclusief buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en nosocomiale pneumonie	500 mg of 1 g
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	2 g
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg of 1 g
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	500 mg of 1 g
Intra- en postpartum infecties	500 mg of 1 g
Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	500 mg of 1 g
Acute bacteriële meningitis	2 g
Behandeling van patiënten met febriele neutropenie	1 g

Meropenem wordt gewoonlijk toegediend als intraveneuze infusie over ongeveer 15-30 minuten (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6).

Als alternatief kunnen doseringen tot 1 g worden toegediend als een intraveneuze bolusinjectie over ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 2 g aan volwassenen als een intraveneuze bolusinjectie.

### Gestoorte nierfunctie

Bij volwassenen en adolescenten met een creatinineklaring lager dan 51 ml/min moet de dosis worden aangepast volgens onderstaand schema. Er zijn beperkte gegevens ter ondersteuning van de toepassing van deze dosisaanpassingen voor een eenheidsdosis van 2 g.

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering (gebaseerd op een "eenheidsdosering" van 500 mg of 1 g of 2 g, zie bovenstaande tabel)	Frequentie
26-50	1 eenheidsdosis	elke 12 uur
10-25	een halve eenheidsdosis	elke 12 uur
< 10	een halve eenheidsdosis	elke 24 uur

Meropenem wordt geklaard door hemodialyse en hemofiltratie. De vereiste dosis dient te worden toegediend na beëindiging van de hemodialysecyclus.

Er zijn geen vastgestelde doseringsaanbevelingen voor peritoneale dialysepatiënten.

### Gestoorte leverfunctie

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

### Dosis bij oudere patiënten

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten met een normale nierfunctie of creatinineklaringswaarden boven 50 ml/min.

### Pediatrische populatie

#### *Kinderen jonger dan 3 maanden*

De werkzaamheid en veiligheid van meropenem bij kinderen jonger dan 3 maanden zijn niet vastgesteld en het optimale doseringsschema is niet bekend. De beperkte farmacokinetische gegevens geven echter aan dat 20 mg/kg elke 8 uur een geschikt doseringsschema kan zijn (zie rubriek 5.2).

#### *Kinderen vanaf 3 maanden tot 11 jaar oud en tot 50 kg lichaamsgewicht*

De aanbevolen doseringsschema's zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Infectie	Elke 8 uur toe te dienen dosis
Pneumonie, inclusief buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en nosocomiale pneumonie	10 of 20 mg/kg
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	40 mg/kg
Gecomplieerde urineweginfecties	10 of 20 mg/kg
Gecomplieerde intra-abdominale infecties	10 of 20 mg/kg
Gecomplieerde infecties van de huid en van de weke delen	10 of 20 mg/kg
Acute bacteriële meningitis	40 mg/kg
Behandeling van patiënten met febrile neutropenie	20 mg/kg

#### *Kinderen met een lichaamsgewicht boven 50 kg*

Aan deze kinderen moet de dosering voor volwassenen worden toegediend.

Er is geen ervaring bij kinderen met een gestoorde nierfunctie.

Meropenem wordt gewoonlijk toegediend als intraveneuze infusie, gedurende ongeveer 15-30 minuten (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6). Als alternatief kunnen meropenem doseringen tot 20 mg/kg worden toegediend als intraveneuze bolus, gedurende ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 40 mg/kg aan kinderen als intraveneuze bolusinjectie.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere carbapenem-antibiotica.

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere bèta-lactam-antibiotica (bijv. penicillines of cefalosporines).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij het maken van de keuze om een individuele patiënt met meropenem te behandelen, dient rekening te worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een carbapenem-antibioticum, gebaseerd op factoren zoals ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibiotica en het risico op het selecteren van carbapenem-resistente bacteriën.

Zoals met alle bèta-lactam-antibiotica zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbapenems, penicillines of andere bèta-lactam-antibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor meropenem. Alvorens een behandeling met meropenem te beginnen, moet zorgvuldig navraag worden gedaan naar eerdere overgevoeligheidsreacties op bèta-lactam-antibiotica.

Als zich een ernstige allergische reactie voordoet, moet het gebruik van het geneesmiddel gestopt worden en moeten gepaste maatregelen getroffen worden.

Met antibiotica samenhangende colitis en pseudomembraneuze colitis zijn bij nagenoeg alle antibacteriële middelen, waaronder meropenem, gemeld en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het bij patiënten die zich tijdens of na toediening van meropenem aandienen met diarree, belangrijk deze diagnose in overweging te nemen (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling met meropenem en toediening van specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Tijdens behandeling met carbapenems, inclusief meropenem zijn soms convulsies gemeld (zie rubriek 4.8).

De leverfunctie dient nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens behandeling met meropenem vanwege het risico op hepatotoxiciteit (leverfunctiestoornis met cholestase en cytolyse) (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met een leveraandoening: bij patiënten met bestaande leverfunctiestoornissen dient de leverfunctie gecontroleerd te worden tijdens behandeling met meropenem. De dosis hoeft niet aangepast worden (zie rubriek 4.2).

Een positieve directe of indirecte Coombs-test kan ontstaan tijdens de behandeling met meropenem.

Het gelijktijdig gebruik van meropenem en valproïnezuur/natriumvalproaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Meronem bevat natrium.

Meronem 500 mg: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 2,0 mEq natrium per dosis van 500 mg. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Meronem 1,0 g: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 4,0 mEq natrium per dosis van 1,0 g. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen specifieke interactiestudies met geneesmiddelen uitgevoerd, behalve met probenecide. Er is competitie tussen meropenem en probenecide bij de actieve tubulaire secretie waardoor probenecide de renale uitscheiding van meropenem remt met als gevolg een verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd en de plasmaconcentratie van meropenem. Voorzichtigheid is vereist wanneer probenecide tegelijk met meropenem wordt toegediend.

Een mogelijk effect van meropenem op de eiwitbinding of het metabolisme van andere geneesmiddelen is niet onderzocht. De eiwitbinding is echter zo laag dat geen interacties met andere stoffen te verwachten zijn op basis van dit mechanisme.

Bij gelijktijdige toediening van carbapenemverbindingen zijn verlagingen van de bloedspiegels van valproïnezuur gemeld die resulteerden in een afname van valproïnezuurspiegels van 60-100 % in ongeveer twee dagen. Vanwege de snelheid waarmee deze afname optreedt en de omvang ervan wordt gelijktijdige toediening van valproïnezuur en carbapenemverbindingen niet beheersbaar geacht, en dient deze combinatie daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

##### *Orale anticoagulantia*

Gelijktijdige toediening van antibiotica en warfarine kan de anticoagulerende effecten ervan versterken. Er zijn veel gevallen gemeld van toename van de anticoagulerende effecten van oraal toegediende anticoagulantia, waaronder warfarine, bij patiënten die tegelijk antibiotica kregen. Het risico kan variëren

met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene conditie van de patiënt, waardoor de bijdrage van het antibioticum aan de toename van de INR (internationaal genormaliseerde ratio) moeilijk te beoordelen is. Aanbevolen wordt om de INR regelmatig te controleren tijdens en kort na de gelijktijdige toediening van antibiotica en een oraal anticoagulans.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Er zijn geen of zeer beperkte gegevens over het gebruik van meropenem bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van meropenem tijdens de zwangerschap vermijden.

##### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of meropenem bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Meropenem is in zeer lage concentraties detecteerbaar in melk van dieren. Besloten moet worden om ofwel de borstvoeding stop te zetten ofwel de behandeling met meropenem stop te zetten of daar van af te zien, waarbij het voordeel van de behandeling voor de vrouw in aanmerking moet worden genomen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

In een overzicht van 4872 patiënten met 5.026 gevallen van blootstelling aan behandeling met meropenem, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan meropenem diarree (2,3 %), huiduitslag (1,4 %), misselijkheid/braken (1,4 %) en ontsteking op de toedieningsplaats (1,1 %). De vaakst gemelde bijwerkingen in verband met meropenem op laboratoriumtests waren trombocytose (1,6 %) en gestegen leverenzymen (1,5-4,3 %).

De in de tabel vermelde bijwerkingen met de frequentie ‘niet bekend’ werden niet waargenomen bij de 2367 patiënten die waren geïncludeerd in de klinische studies met intraveneus en intramusculair meropenem die voor het verlenen van de handelsvergunning zijn uitgevoerd, maar zijn gemeld tijdens de periode na het in de handel brengen.

De in de onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gerangschikt volgens orgaansysteem en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1**

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	orale en vaginale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	trombocytemie
	Soms	eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	agranulocytose, hemolytische anemie
	Niet bekend	angio-oedeem, anafylaxie (zie

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms Zelden	rubrieken 4.3 en 4.4) hoofdpijn paresthesie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak Niet bekend	convulsies (zie rubriek 4.4) diarree, braken, misselijkheid, buikpijn colitis geassocieerd met antibiotica (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Vaak	verhoogde transaminasen, verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Vaak	verhoogd bilirubine in het bloed huiduitslag, pruritus
	Soms Niet bekend	urticaria toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	ontsteking, pijn
	Soms Niet bekend	tromboflebitis pijn op de toedieningsplaats

## 4.9 Overdosering

Relatieve overdosering kan zich voordoen bij patiënten met nierinsufficiëntie indien de dosis niet is aangepast zoals beschreven in rubriek 4.2. Beperkte ervaring tijdens de periode na het in de handel brengen laat zien dat bijwerkingen, indien deze optreden na een overdosis, consistent zijn met het bijwerkingenprofiel zoals beschreven in rubriek 4.8, en dat deze in het algemeen matig van ernst zijn en verdwijnen na het stoppen van de behandeling of na dosisverlaging. Symptomatische behandelingen dienen te worden overwogen.

Bij patiënten met een normale nierfunctie zal een snelle renale eliminatie optreden.

Meropenem en zijn metaboliet worden door middel van hemodialyse geklaard.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenems, ATC-code: J01DH02.

#### Werkingsmechanisme

Meropenem oefent zijn bactericide activiteit uit door remming van de synthese van de bacteriecelwand bij Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën door binding aan penicillinebindende eiwitten (PBP's).

#### Farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD) verband

Net als met andere bèta-lactam-antibiotica, is gebleken dat de tijd dat de concentratie van meropenem hoger is dan de minimum remmende concentratie ( $T > MIC$ ) het best correleert met de werkzaamheid.

In preklinische modellen vertoonde meropenem activiteit wanneer de plasmaconcentraties gedurende ongeveer 40% van het doseringsinterval hoger waren dan de MIC van de infecterende organismen. Dit doel is niet klinisch vastgesteld.

### Resistentiemechanismen

Bacteriële resistentie tegen meropenem kan het resultaat zijn van: (1) verminderde permeabiliteit van de buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën (door een verminderde productie van porinen); (2) verlaagde affiniteit voor de doel-PBP's; (3) verhoogde expressie van effluxpompcomponenten; en (4) productie van bèta-lactamasen die carbopenems kunnen hydrolyseren.

Gelocaliseerde clusters van infecties met carbapenem-resistente bacteriën zijn in de Europese Unie gemeld.

Er is geen “target-based” kruisresistentie tussen meropenem en stoffen uit de klassen der chinolonen, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclinen. Bacteriën kunnen echter resistentie tegen meer dan één klasse antibacteriële middelen vertonen als het betrokken mechanisme impermeabiliteit en/of een of meerdere effluxpompen omvat.

### Breekpunten

De klinische breekpunten van het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) voor het testen van de MIC zijn hieronder weergegeven.

EUCAST klinische MIC breekpunten voor meropenem (2009-06-05, v 3.1)

Organisme	Gevoeligheid (S) (mg/l)	Resistentie (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
Andere streptococci	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	noot 3	noot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> en <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Gram-positieve anaëroben	≤ 2	> 8
Gram-negatieve anaëroben	≤ 2	> 8
Niet-species gerelateerde breekpunten <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> Meropenem breekpunten voor *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* bij meningitis zijn 0,25/1 mg/l

<sup>2</sup> Stammen met MIC-waarden boven het S/I breekpunt zijn zelden of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidstesten op ieder dergelijk isolaat dienen herhaald te worden, en indien het resultaat bevestigd is, dient het isolaat naar een referentielaboratorium te worden gestuurd. Totdat er bewijs is voor klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC-waarden boven het huidige resistentiebreekpunt (*cursief*) dienen zij gemeld te worden als resistent.

<sup>3</sup> Gevoeligheid van stafylokokken voor meropenem is afgeleid van de meticillinegevoeligheid.

<sup>4</sup> Meropenem-breekpunten voor *Neisseria meningitidis* hebben alleen betrekking op meningitis.

<sup>5</sup> Niet-soortgerelateerde breekpunten zijn voornamelijk bepaald uit PK/PD gegevens en zijn onafhankelijk van de MIC-verdelingen van specifieke soorten. Zij zijn voor gebruik bij soorten die niet vermeld zijn in de tabel en in de voetnoten.

-- = Het testen op gevoeligheid wordt niet aanbevolen aangezien de soort een slecht doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van



ernstige infecties. Zonodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie van dien aard is dat het nut van het middel tegen ten minste bepaalde soorten infecties twijfelachtig is.

De volgende tabel met vermelde pathogenen is afgeleid uit klinische ervaring en behandelrichtlijnen.

#### Algemeen gevoelige soorten

##### Gram-positieve aëroben

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (meticilline-gevoelig)<sup>£</sup>

*Staphylococcus* soorten (meticilline-gevoelig) inclusief *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Groep B)

*Streptococcus milleri* groep (*S. anginosus*, *S. constellatus*, en *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Groep A)

##### Gram-negatieve aëroben

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

##### Gram-positieve anaëroben

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* soorten (inclusief *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

##### Gram-negatieve anaëroben

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* groep

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

#### Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

##### Gram-positieve aëroben

*Enterococcus faecium*<sup>s†</sup>

##### Gram-negatieve aëroben

*Acinetobacter* soorten

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Inherent resistente organismen

##### Gram-negatieve aëroben

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella*-soorten

#### Andere micro-organismen

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

<sup>§</sup> Soorten die van nature een intermediaire gevoeligheid hebben

<sup>ε</sup> Alle meticilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen meropenem

<sup>†</sup> Resistentie  $\geq 50\%$  in één of meer EU-Lidstaten

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde proefpersonen is de gemiddelde plasmahalfwaardetijd ongeveer 1 uur; het gemiddelde verdelingsvolume is ongeveer 0,25 l/kg (11-27 l) en de gemiddelde klaring is 287 ml/min bij 250 mg en daalt tot 205 ml/min bij 2 g. Doseringen van 500, 1000 en 2000 mg per infuus toegediend over 30 minuten geven gemiddelde  $C_{\max}$ -waarden van respectievelijk ongeveer 23, 49 en 115  $\mu\text{g/ml}$ , met overeenkomende AUC-waarden van 39,3, 62,3 en 153  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ . Na infusie over 5 minuten van 500 en 1000 mg doseringen bedragen de  $C_{\max}$ -waarden respectievelijk 52 en 112  $\mu\text{g/ml}$ . Bij meervoudige toediening elke 8 uur aan proefpersonen met een normale nierfunctie treedt geen stapeling van meropenem op.

Een studie met 12 patiënten, die postoperatief elke 8 uur 1000 mg meropenem kregen toegediend voor intra-abdominale infecties liet een  $C_{\max}$  en halfwaardetijd zien vergelijkbaar met deze van gezonde proefpersonen maar een groter verdelingsvolume van 27 l.

### Distributie

De gemiddelde plasma-eiwitbinding van meropenem was ongeveer 2% en was onafhankelijk van de concentratie. Na snelle toediening (5 minuten of minder) is de farmacokinetiek bi-exponentieel, maar dit is veel minder duidelijk na een infusie over 30 minuten. Het is aangetoond dat meropenem goed doordringt in de verschillende lichaamsvloeistoffen en -weefsels: inclusief de longen, bronchussecreet, gal, cerebrosпинаalvocht, gynaecologische weefsels, huid, bindweefselvliezen, spieren en peritoneale exsudaten.

### Metabolisme

Meropenem wordt gemetaboliseerd door hydrolyse van de bètalactamring tot een microbiologisch inactieve metaboliet. *In vitro* laat meropenem in vergelijking met imipenem verlaagde gevoeligheid zien voor hydrolyse door humane dehydropeptidase-I (DHP-I) en het is niet vereist om een DHP-I-remmer tegelijkertijd toe te dienen.

### Eliminatie

Meropenem wordt voornamelijk ongewijzigd door de nieren uitgescheiden; ongeveer 70% (50-75%) van de dosis wordt binnen 12 uur ongewijzigd geëlimineerd. Nog eens 28% wordt teruggevonden in de vorm van de microbiologisch inactieve metaboliet. Fecale eliminatie vertegenwoordigt slechts 2% van de dosis. De gemeten renale klaring en het effect van probenecide laten zien dat meropenem zowel filtratie als tubulaire secretie ondergaat.

### Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie resulteert in hogere plasma-AUC-waarden en langere halfwaardetijden voor meropenem. De AUC steeg 2,4-maal bij patiënten met matige insufficiëntie (CrCl 33-74 ml/min), vervijfvoudigde bij patiënten met ernstige insufficiëntie (CrCl 4-23 ml/min) en vertienvoudigde bij hemodialysepatiënten (CrCl < 2 ml/min) in vergelijking tot gezonde personen (CrCl > 80 ml/min). De AUC van de microbiologisch inactieve metaboliet met geopende ring was eveneens aanzienlijk toegenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het wordt aanbevolen om de dosis aan te passen bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Meropenem wordt door hemodialyse geklaard, met een klaring tijdens de hemodialyse die ongeveer 4 keer hoger is dan bij patiënten met anurie.

### Leverinsufficiëntie

Een studie bij patiënten met alcoholische levercirrose toont geen effect van de leverziekte op de farmacokinetiek van meropenem na herhaald doseren.

### Volwassenen

Farmacokinetische studies uitgevoerd met patiënten toonden geen significante farmacokinetische verschillen ten opzichte van gezonde personen met een gelijkwaardige nierfunctie. Een populatiemodel dat ontwikkeld werd uit gegevens van 79 patiënten met intra-abdominale infectie of pneumonie toonde dat het centrale volume afhankelijk is van het gewicht, en dat de klaring afhankelijk is van creatinineklaring en leeftijd.

### Pediatrische populatie

De farmacokinetiek na doseringen van 10, 20 en 40 mg/kg liet bij zuigelingen en kinderen met een infectie  $C_{max}$ -waarden zien die overeenkomen met deze bij volwassenen na doseringen van respectievelijk 500, 1000 en 2000 mg. Vergelijking liet consistente farmacokinetiek zien tussen de doseringen en halfwaardetijden die ongeveer gelijk waren aan die welke zijn waargenomen bij volwassenen, behalve voor de jongste proefpersonen (< 6 maanden  $t_{1/2}$  1,6 uur). De gemiddelde waarden van de meropenemklaring waren 5,8 ml/min/kg (6-12 jaar), 6,2 ml/min/kg (2-5 jaar), 5,3 ml/min/kg (6-23 maanden) en 4,3 ml/min/kg (2-5 maanden). Ongeveer 60% van de dosis wordt als meropenem gedurende 12 uur via de urine uitgescheiden, met nog eens 12% als metaboliet. Concentraties meropenem in het cerebrospinaalvocht bij kinderen met meningitis zijn ongeveer 20% van de gelijktijdige plasmaspiegels, hoewel er echter significante inter-individuele variabiliteit bestaat.

De farmacokinetiek van meropenem bij pasgeborenen die een antimicrobiële behandeling nodig hadden, liet een grotere klaring zien bij pasgeborenen met hogere chronologische of zwangerschapsleeftijd, met een algeheel gemiddelde halfwaardetijd van 2,9 uur.

Monte Carlo simulatie gebaseerd op een populatie-PK-model liet zien dat met een doseringsschema van 20 mg/kg elke 8 uur 60 %  $T > MIC$  bereikt werd voor *P. aeruginosa* bij 95% van de vroeggeborenen en bij 91% van de voldragen pasgeborenen.

### Ouderen

Farmacokinetische studies bij gezonde ouderen (65-80 jaar) lieten een verminderde plasmaklaring zien die correleerde met leeftijdsgebonden afname van de creatinineklaring en een kleinere afname van de niet-renale klaring. Dosisaanpassing bij ouderen is niet noodzakelijk, behalve in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Dierstudies wijzen er op dat meropenem goed verdragen wordt door de nier. Bij muizen en honden werden histologisch bewijs voor niertubulus-beschadiging alleen gevonden bij doses van 2000 mg/kg en hoger na enkelvoudige toediening, en bij apen bij doses van 500 mg/kg in een 7 dagen durende studie.

Meropenem wordt over het algemeen goed verdragen door het centrale zenuwstelsel. Er werden effecten gezien in acute toxiciteitstudies bij knaagdieren bij doses hoger dan 1000 mg/kg.

De i.v.  $LD_{50}$  van meropenem bij knaagdieren is hoger dan 2000 mg/kg.

In studies met herhaalde dosering tot een duur van maximaal 6 maanden werden slechts kleine effecten waargenomen, waaronder een daling van parameters van rode bloedcellen bij honden.

In een conventionele testbatterij werd geen bewijs van mutageniciteit gevonden, en evenmin bewijs van reproductietoxiciteit, waaronder teratogeniciteit, in studies bij ratten met doseringen tot 750 mg/kg en bij apen met doseringen tot 360 mg/kg.

In een inleidende studie bij apen werd sterker bewijs gevonden voor abortus bij doseringen vanaf 500 mg/kg.

Er werd bij jonge dieren geen bewijs van verhoogde gevoeligheid voor meropenem gevonden in vergelijking met volwassen dieren. De intraveneuze formulering werd in dierstudies goed verdragen.

De enige metabooliet van meropenem had een vergelijkbaar toxiciteitsprofiel in dierstudies.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Meronem 500 mg: anhydrisch natriumcarbonaat  
Meronem 1000 mg: anhydrisch natriumcarbonaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

Na reconstitutie:

Gereconstitueerde oplossingen voor intraveneuze injectie of infusie dienen onmiddellijk te worden gebruikt. De tijdsduur tussen het beginnen met reconstitueren en het einde van intraveneuze injectie of infusie dient niet langer te zijn dan een uur.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Meronem 500 mg  
674 mg poeder in een Type I glazen injectieflacon van 20 ml met stopje (grijs halobutylrubber met aluminium kap)

Meronem 1000 mg  
1.348 mg poeder in een Type I glazen injectieflacon van 30 ml met stopje (grijs halobutylrubber met aluminium kap)

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 1 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Injectie

Meropenem voor gebruik als intraveneuze bolusinjectie moet gereconstitueerd worden met steriel water voor injectie.

#### Infusie

Voor intraveneuze infusie mogen meropenem injectieflacons rechtstreeks worden gereconstitueerd met 0,9 % natrium chloride of 5 % glucose oplossingen voor infusie.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voor de bereiding en toediening van de oplossing dienen standaard aseptische technieken te worden toegepast.

De oplossing moet voor gebruik geschud worden.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

[nationaal te implementeren]

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[nationaal te implementeren]

## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING (DOOS)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 500 mg

Meronem<sup>®</sup> i.v en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 1000 mg

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

meropenem

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat equivalent aan 500 mg anhydrisch meropenem.

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat equivalent aan 1000 mg anhydrisch meropenem.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Anhydrisch natriumcarbonaat. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

1 injectieflacon

10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

--

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Na reconstitutie: De gereconstitueerde oplossingen voor intraveneuze injectie of infusie dienen onmiddellijk te worden gebruikt. De tijdsduur tussen het beginnen met reconstitueren en het einde van intraveneuze injectie of infusie dient niet langer te zijn dan een uur.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

--

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

--

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar]



**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**  
**ETIKET (INJECTIEFLACON)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 500 mg  
Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie 1000 mg

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

meropenem

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Meropenetrihydraat equivalent aan 500 mg anhydrisch meropenem.  
Meropenetrihydraat equivalent aan 1000 mg anhydrisch meropenem

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Anhydrisch natriumcarbonaat. Zie bijsluiters voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.  
1 injectieflacon  
10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik.  
Voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

--

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

--

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Na reconstitutie: Binnen een uur gebruiken. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

--

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

## **BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

**Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
500 mg**

**Meronem en geassocieerde namen (zie Bijlage I), poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
1000 mg**

Meropenem

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is Meronem en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Meronem gebruikt
3. Hoe wordt Meronem gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Meronem
6. Aanvullende informatie

### **1. WAT IS MERONEM EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Meronem behoort tot een groep van geneesmiddelen die carbapenem-antibiotica worden genoemd. De werking berust op het doden van bacteriën die ernstige infecties kunnen veroorzaken.

- Infecties van de longen (pneumonie)
- Infecties van de longen en luchtwegen bij patiënten met cystische fibrose.
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde infecties in de buik
- Infecties die u kunt oplopen tijdens of na de bevalling
- Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen
- Acute bacteriële infectie van de hersenen (meningitis)

Meronem kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U MERONEM GEBRUIKT**

**Gebruik Meronem niet**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor meropenem of voor één van de andere bestanddelen van Meronem (zie rubriek 6 'Aanvullende informatie').
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor andere antibiotica zoals penicillines, cefalosporines of carbapenems, omdat u ook overgevoelig voor meropenem kunt zijn.

**Wees extra voorzichtig met Meronem**

Voordat u Meronem gaat gebruiken moet u met uw arts de volgende punten doornemen:

- of u gezondheidsproblemen heeft, zoals problemen met de lever of de nieren.
- of u ooit ernstige diarree heeft gehad na het innemen van andere antibiotica.

Het is mogelijk dat u een positief resultaat krijgt bij de Coombs-test, wat duidt op de aanwezigheid van antilichamen die uw rode bloedcellen kunnen vernietigen. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u twijfelt of een van bovenstaande punten op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige voordat u Meronem gaat gebruiken.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen of voor kruidengeneesmiddelen.

De reden hiervoor is dat Meronem de werking van bepaalde geneesmiddelen kan beïnvloeden en sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Meronem beïnvloeden.

In het bijzonder moet u uw arts of verpleegkundige raadplegen als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- Probenecide (wordt gebruikt voor de behandeling van jicht).
- Natriumvalproaat (wordt gebruikt om epilepsie te behandelen). Meronem mag niet worden gebruikt omdat het de werkzaamheid van natriumvalproaat kan verminderen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Als u zwanger bent of zwanger wilt worden is het belangrijk dat u dit aan uw arts vertelt voordat u meropenem krijgt. Bij voorkeur moet het gebruik van meropenem tijdens de zwangerschap worden vermeden. Uw arts zal beslissen of u meropenem mag gebruiken.

Als u borstvoeding geeft of wil gaan geven is het belangrijk dat u dit aan uw arts vertelt voordat u meropenem krijgt. Kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel kunnen in de moedermelk terechtkomen en van invloed zijn op de baby. Uw arts zal daarom beslissen of u meropenem mag gebruiken wanneer u borstvoeding geeft.

Vraag uw arts om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Meronem**

Meronem bevat natrium.

Meronem 500 mg: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 2,0 mEq natrium per dosis van 500 mg. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Meronem 1000 mg: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 4,0 mEq natrium per dosis van 1000 mg. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Vertel uw arts of verpleegkundige als u een aandoening heeft waarvoor u moet letten op de hoeveelheid natrium die u inneemt.

## **3. HOE WORDT MERONEM GEBRUIKT**

### **Volwassenen**

- De dosis is afhankelijk van het soort infectie dat u heeft, de plaats van de infectie in het lichaam en de ernst van de infectie. Uw arts zal bepalen welke dosis u nodig heeft.
- De dosis voor volwassenen is gewoonlijk tussen 500 mg (milligram) en 2 g (gram). U krijgt gewoonlijk elke 8 een dosis uur toegediend. Als uw nieren niet goed werken, kunt u echter minder vaak een dosis krijgen.

### **Kinderen en adolescenten**

De dosis bij kinderen van 3 maanden tot 12 jaar wordt bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van het kind. De gebruikelijke dosis ligt tussen 10 mg en 40 mg Meronem per kilogram (kg) lichaamsgewicht. Een dosis wordt gewoonlijk elke 8 uur toegediend. Kinderen die meer dan 50 kg wegen, krijgen de dosis voor volwassenen toegediend.

- Meronem wordt bij u toegediend via een injectie of infusie in een grote ader.
- Gewoonlijk wordt Meronem toegediend door uw arts of verpleegkundige.
- Sommige patiënten, ouders en verzorgers wordt echter geleerd om Meronem thuis toe te dienen. In deze bijsluiter wordt uitgelegd hoe dit gedaan moet worden (in de rubriek 'Instructies voor het thuis toedienen van Meronem aan uzelf of aan iemand anders'). Volg bij het gebruik van Meronem nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts.
- Uw injectie mag niet gemengd worden met of toegevoegd worden aan oplossingen die andere geneesmiddelen bevatten.
- De injectie duurt 5 minuten of tussen 15 en 30 minuten. Uw arts zal u vertellen hoe Meronem moet worden toegediend.
- Gewoonlijk krijgt u de injectie elke dag op hetzelfde tijdstip toegediend.

#### **Wat u moet doen als u meer van Meronem heeft gebruikt dan u zou mogen**

Als u per ongeluk meer heeft gebruikt dan de voorgeschreven dosis, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Meronem te gebruiken**

Als u een injectie mist, dan moet u deze zo snel mogelijk alsnog toegediend te krijgen. Als het echter bijna tijd is voor de volgende injectie, sla dan de gemiste injectie over.

Neem geen dubbele dosis (twee injecties op hetzelfde tijdstip) om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van Meronem**

Stop niet met het gebruik van Meronem totdat uw arts u heeft gezegd dit te doen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of verpleegkundige.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Meronem bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen die hieronder vermeld worden, is als volgt gedefinieerd:

zeer vaak (treedt op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (treedt op bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (treedt op bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

zelden (treedt op bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (treedt op bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald, maar is zelden of zeer zelden).

#### **Ernstige allergische reacties**

Als u een ernstige allergische reactie krijgt, **stop dan met Meronem en neem direct contact op met een arts**. U kunt zeer dringend medische behandeling nodig hebben. De verschijnselen kunnen bestaan uit het plotseling optreden van:

- Ernstige huiduitslag, jeuk of galbulten op de huid.
- Zwelling van het gezicht, de lippen, tong of andere lichaamsdelen.
- Kortademigheid, piepende ademhaling of ademhalingsproblemen.

#### **Schade aan de rode bloedcellen (niet bekend)**

De verschijnselen bestaan uit:

- Buiten adem zijn als daar geen aanleiding voor is.

- Rode of bruine urine.

Als een van de bovenstaande verschijnselen op u van toepassing is, **neem dan direct contact op met een arts.**

#### **Andere mogelijke bijwerkingen:**

##### **Vaak**

- Maagpijn.
- Misselijkheid (nausea).
- Overgeven (braken).
- Diarree.
- Hoofdpijn.
- Huiduitslag, jeukende huid.
- Pijn en ontsteking.
- Verhoogde hoeveelheid bloedplaatjes in uw bloed (dit wordt aangetoond met een bloedtest).
- Veranderingen in de bloedtesten, waaronder testen die aantonen hoe goed de leverfunctie is.

##### **Soms**

- Veranderingen in uw bloed. Deze bestaan uit verlaagd aantal plaatjes (waardoor u snel blauwe plekken krijgt), verhoogde hoeveelheid van bepaalde witte bloedlichaampjes, lager aantal van andere witte bloedlichaampjes en verhoogde hoeveelheid van een stof die 'bilirubine' wordt genoemd. Uw arts zal af en toe bloedtesten uitvoeren.
- Veranderingen in de bloedtesten, waaronder testen die aantonen hoe goed de nierfunctie is.
- Een tintelend gevoel (alsof spelden en naalden in uw huid prikken).
- Infecties in de mond of vagina die door een schimmel worden veroorzaakt (spruw).

##### **Zelden**

- Toevallen (stuipen).

#### **Andere mogelijke bijwerkingen met niet bekende frequentie**

- Ontsteking van de darmen met diarree.
- Pijnlijke aders waar Meronem is geïnjecteerd.
- Andere veranderingen in uw bloed. De verschijnselen bestaan uit vaak voorkomende infecties, verhoogde temperatuur en keelpijn. Uw arts zal af en toe bloedtesten uitvoeren.
- Plotseling optreden van ernstige huiduitslag of blaren of loslating van de huid. Dit kan gepaard gaan met hoge koorts en gewrichtspijn.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

## **5. HOE BEWAART U MERONEM**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Meronem niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 30°C.

Na het gereedmaken van de oplossing: De gereedgemaakte oplossingen voor intraveneuze injectie of infusie dienen onmiddellijk te worden gebruikt. De tijdsduur tussen het beginnen met reconstitueren en het einde van intraveneuze injectie of infusie dient niet langer te zijn dan een uur.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Meronem

Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 500 mg anhydrisch meropenem.

Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 1000 mg anhydrisch meropenem.

Het andere bestanddeel is anhydrisch natriumcarbonaat.

### Hoe ziet Meronem er uit en wat is de inhoud van de verpakking

- Meronem is een wit tot lichtgeel poeder voor oplossing voor injectie of infusie in een injectieflacon. De verpakkingsgrootten zijn 1 of 10 injectieflacons.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

### Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk: Optinem  
België: Meronem IV  
Bulgarije: Meronem  
Cyprus: MERONEM  
Tsjechische Republiek: MERONEM  
Denemarken: MERONEM  
Estland: Meronem  
Finland: Meronem  
Frankrijk: MERONEM  
Duitsland: Meronem  
Griekenland: Meronem  
Hongarije: Meronem  
IJsland: Meronem  
Ierland: Meronem IV  
Italië: MERREM  
Letland: Meronem  
Litouwen: Meronem IV  
Luxemburg: Meronem IV  
Malta: Meronem IV  
Nederland: Meronem i.v.  
Noorwegen: Meronem  
Polen: Meronem  
Portugal: Meronem  
Roemenië: Meronem i.v.  
Slowaakse Republiek: Meronem 500mg i.v.  
Slovenië: Meronem



Spanje: Meronem I.V.  
Zweden: Meronem  
Verenigd Koninkrijk: Meronem IV

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Advies/medische scholing

Antibiotica worden gebruikt om infecties te behandelen die door bacteriën worden veroorzaakt. Ze zijn niet werkzaam tegen infecties die worden veroorzaakt door virussen.

Soms reageert een infectie die door bacteriën wordt veroorzaakt niet op een kuur met een antibioticum. Een van de meest voorkomende redenen hiervoor is dat de bacteriën die de infectie veroorzaken resistent (on gevoelig) zijn voor het gebruikte antibioticum. Dit betekent dat zij kunnen overleven en zich zelfs kunnen vermeerderen ondanks het antibioticum.

Er zijn veel redenen waarom bacteriën resistent tegen antibiotica kunnen worden. Zorgvuldig gebruik kan helpen om de kans te verminderen dat bacteriën er resistent tegen worden.

Als uw arts een kuur met een antibioticum voorschrijft is deze alleen bedoeld om de ziekte waaraan u op dat moment lijdt te behandelen. Het in acht nemen van het volgende advies zal helpen om te voorkomen dat resistente bacteriën ontstaan waardoor uw antibioticum niet meer werkt.

1. Het is zeer belangrijk dat u het antibioticum in de juiste dosering, op het juiste moment en gedurende het juiste aantal dagen gebruikt. Lees de gebruiksaanwijzing op de verpakking, en vraag uw arts of apotheker om uitleg als u iets niet begrijpt.
2. Gebruik geen antibioticum tenzij het specifiek voor u is voorgeschreven, en gebruik het alleen maar om de infectie te behandelen waarvoor het is voorgeschreven.
3. Gebruik geen antibiotica die aan andere mensen zijn voorgeschreven, ook al hadden zij een soortgelijke infectie als u.
4. Geef antibiotica die aan u zijn voorgeschreven niet aan andere mensen.
5. Als u antibioticum over heeft na het volgen van de kuur volgens het voorschrift van de arts, breng het restant dan naar de apotheek om het op de juiste wijze te laten vernietigen.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

**Instructies voor het thuis toedienen van Meronem aan uzelf of aan iemand anders**

Sommige patiënten, ouders en verzorgers hebben geleerd om Meronem thuis toe te dienen.

**Waarschuwing – U mag dit geneesmiddel alleen thuis toedienen bij uzelf of aan iemand anders als een arts of verpleegkundige u heeft geleerd om dit te doen.**

- Het geneesmiddel moet met een andere vloeistof worden gemengd (het oplosmiddel). Uw arts zal u vertellen hoeveel oplosmiddel u moet gebruiken.
- Gebruik het geneesmiddel onmiddellijk nadat u het bereid heeft. Niet in de vriezer bewaren.

**Hoe moet het geneesmiddel bereid worden**

1. Was uw handen en droog ze heel goed af. Zorg voor een schoon werkoppervlak.
2. Haal de Meronem fles (injectieflacon) uit de verpakking. Controleer de injectieflacon en de vervaldatum. Controleer of de injectieflacon intact is en onbeschadigd.
3. Verwijder de gekleurde kap en reinig de grijze rubberen stop met een alcoholdoekje. Laat de rubberen dop even drogen.
4. Plaats een nieuwe steriele naald op een nieuwe steriele spuit, zonder daarbij de uiteinden aan te raken.
5. Zuig de benodigde hoeveelheid steriel ‘Water voor Injecties’ in de spuit op. De benodigde hoeveelheid vloeistof staat in onderstaande tabel weergegeven:

Dosis Meronem	Benodigde hoeveelheid ‘Water voor Injecties’ voor de verdunning
500 mg (milligram)	10 ml (milliliter)
1 g (gram)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

**Let op:** Als uw voorgeschreven dosis Meronem meer dan 1 g bedraagt, heeft u meer dan 1 injectieflacon Meronem nodig. U kunt dan de vloeistof in de injectieflacons optrekken in één spuit.

6. Duw de naald van de spuit door het midden van de grijze rubberen dop en injecteer de aanbevolen hoeveelheid ‘Water voor Injecties’ in de injectieflacon(s) Meronem.
7. Verwijder de naald uit de injectieflacon en schudt de injectieflacon goed gedurende 5 seconden, of totdat alle poeder is opgelost. Reinig de grijze rubberen dop nogmaals met een nieuw alcoholdoekje en laat de rubberen dop even drogen.
8. Met de zuiger van de spuit volledig in de spuit gedrukt, prikt u de naald terug door de grijze rubberen dop. Houd dan zowel de spuit als de injectieflacon goed vast en keer de injectieflacon ondersteboven.
9. Houd het uiteinde van de naald in de vloeistof, trek de zuiger terug en zuig alle vloeistof uit de injectieflacon in de spuit.
10. Haal de naald en de spuit uit de injectieflacon en gooi de lege injectieflacon op een veilige manier weg.
11. Houd de spuit rechtop, met de naald naar boven gericht. Tik zachtjes tegen de spuit zodat alle luchtbelletjes in de vloeistof naar boven in de spuit gaan.

12. Verwijder alle lucht in de spuit door de zuiger zachtjes verder aan te duwen totdat alle lucht is verdwenen.
13. Als u Meronem thuis gebruikt, gooi dan alle naalden en infusielijnen die u heeft gebruikt op een geschikte manier weg. Als de arts besluit om uw behandeling te beëindigen, gooi dan alle ongebruikte Meronem op een geschikte manier weg.

### **Het toedienen van de injectie**

U kan dit geneesmiddel toedienen door een korte canule of venflon, of door een poort of centrale infusielijn.

#### **Het toedienen van Meronem door een korte canule of venflon**

1. Haal de naald van de spuit en gooi deze voorzichtig weg in een daarvoor bestemde container.
2. Reinig het uiteinde van de korte canule of venflon met een alcoholdoekje en laat het even drogen. Maak het klepje op uw canule open en sluit de spuit erop aan.
3. Duw dan langzaam op de zuiger van de spuit om het antibioticum gelijkmatig over 5 minuten toe te dienen.
4. Als u klaar bent met de toediening van het antibioticum en de spuit is leeg, verwijder dan de spuit en gebruik een spoeling zoals door uw arts of verpleegkundige is aanbevolen.
5. Sluit het klepje van uw canule en gooi de spuit zorgvuldig weg in de daarvoor bestemde container.

#### **Het toedienen van Meronem door een poort of een centrale infusielijn**

1. Verwijder het klepje op de poort of infusielijn, reinig het uiteinde van de infusielijn met een alcoholdoekje en laat het even drogen.
2. Sluit de spuit aan en duw de zuiger langzaam in de spuit om het antibioticum gelijkmatig over 5 minuten toe te dienen.
3. Als u klaar bent met de toediening van het antibioticum, verwijder dan de spuit en gebruik een spoeling zoals door uw arts of verpleegkundige is aanbevolen.
4. Plaats een nieuwe, schone klep op uw centrale infusielijn en gooi de spuit zorgvuldig weg in de daarvoor bestemde container.

## **BIJLAGE IV**

### **VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat door de vergunninghouders aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

De vergunninghouder verbindt zich ertoe binnen het vastgestelde tijdsbestek een aantal activiteiten met betrekking tot de kwaliteit van de werkzame stof en het geneesmiddel uit te voeren en de in de brief met de inspanningsverplichting vermelde gegevens te verstrekken. Wanneer de gegevens resulteren in een wijziging, moet bij de rapporterende lidstaat een wijzigingsaanvraag worden ingediend.