

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÁ FORMA, SILA LIEKU, CESTY PODANIA, DRŽITELIA
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Rakúsko	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Rakúsko	Optinem i.v. 500 mg – Trockenstechampullen	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20ml
Rakúsko	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Rakúsko	Optinem i.v. 1 g – Trockenstechampullen	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g /30ml
Belgicko	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgicko	Meronem IV 500mg	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Belgicko	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgicko	Meronem IV 1g	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Bulharsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Bulharsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Cyprus	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	MERONEM	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o</u> <u>registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Cyprus	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	MERONEM	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Česká republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	MERONEM	500 mg	Prášok na injekčný roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Česká republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	MERONEM	1 g	Prášok na injekčný roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Dánsko	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dánsko	MERONEM	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Dánsko	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Dánsko	MERONEM	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Estónsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Veľká Británia	Meronem	500mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/10 ml
Estónsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Veľká Británia	Meronem	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/20 ml

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o</u> <u>registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Fínsko	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Fínsko	Meronem 500mg	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Fínsko	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Fínsko	Meronem 1g	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Francúzsko	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francúzsko	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Francúzsko	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francúzsko	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Nemecko	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Nemecko	Meronem 500 mg	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Nemecko	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Nemecko	Meronem 1000 mg	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/20 ml 5 mg/ml

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Grécko	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grécko	Meronem	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Grécko	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grécko	Meronem	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Maďarsko	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Maďarsko	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Maďarsko	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Maďarsko	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Veľká Británia	Meronem 500 mg stungulyfs-/ innrennslisstofn, lausn.	500mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Island	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Veľká Británia	Meronem 1 g stungulyfs- /innrennslisstofn, lausn.	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Írsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Írsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Prášok a rozpušťač na injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	500 mg/2 ml (nepredáva sa)
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	250 mg/5 ml (nepredáva sa)

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/10 ml (nepredáva sa)
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/20 ml (nepredáva sa)
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok	Intravenózne použitie	250 mg/100 ml (nepredáva sa)
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/100 ml (nepredáva sa)
Taliansko	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Taliansko	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok	Intravenózne použitie	1 g/100 ml (nepredáva sa)
Lotyšsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem 500mg	500mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Lotyšsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem 1g	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Litva	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem IV	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/10 ml
Litva	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem IV	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/20 ml
Luxembursko	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgicko	Meronem IV 500mg	500mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Luxembursko	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgicko	Meronem IV 1g	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Holandsko	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holandsko	Meronem i.v.	250 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	V procese zrušenia
Holandsko	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holandsko	Meronem i.v.	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Holandsko	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Holandsko	Meronem i.v.	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Nórsko	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Nórsko	Meronem	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Nórsko	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Nórsko	Meronem	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Poľsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Poľsko	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Portugalsko	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalsko	Meronem	500mg	Prášok na injekčný roztok	Intramuskulárne použitie	500 mg/2 ml (nepredáva sa)
Portugalsko	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalsko	Meronem	500mg	Prášok na infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Portugalsko	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalsko	Meronem	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Rumunsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Rumunsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem i.v. 1g	1g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o</u> <u>registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Slovenská republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Veľká Británia	Meronem 500 mg i.v.	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Slovinsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Veľká Británia	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	50 mg/ ml
Slovinsko	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Veľká Británia	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	50 mg/ml
Španielsko	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Španielsko	Meronem I.V., 500	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Španielsko	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Španielsko	Meronem I.V., 1000	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml
Švédsko	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Švédsko	Meronem	500 mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/10 ml pre injekciu alebo rôzna koncentrácia pre infúziu
Švédsko	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Švédsko	Meronem	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/20 ml pre injekciu alebo rôzne koncentrácie pre infúziu

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o</u> <u>registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentrácia)</u>
Veľká Británia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem IV 500mg	500mg	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	500 mg/20 ml
Veľká Británia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Veľká Británia	Meronem IV 1g	1 g	Prášok na injekčný alebo infúzny roztok	Intravenózne použitie	1g/30 ml

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH
VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍ SOMNEJ INFORMÁ CII PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKU MERONEM A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Meropeném je antibakteriálny liek zo skupiny betalaktámových antibiotík a patrí do triedy karbapenémov; *in vitro* má širokospektrálny účinok proti grampozitívnym a gramnegatívnym aeróbnym a anaeróbnym patogénom vrátane baktérií čeľade *Enterobacteriaceae*, ktoré produkujú širokospektrálnu beta-laktamázu (ESBL) a chromozómovú beta-laktamázu AMpC. Inhibuje syntézu bakteriálnej steny ako iné betalaktámové antibiotiká, ale je rezistentný voči rozpadu spôsobenému beta-laktamázami alebo cefalosporinázami.

Výbor CHMP konštatoval, že postup harmonizácie tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku zahŕňa dve sily (500 mg a 1 g) jedinej intravenózneho liekovej formy.

Výbor CHMP hodnotil viacero oblastí nesúlady v informácii o produkte pre meropeném a prijal revidovanú informáciu o produkte. Hlavné oblasti harmonizácie sú:

- Otázky kvality

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil harmonizáciu modulu 3. Účinnú látku meropeném trihydrát vyrábajú dvaja výrobcovia. Pôvodným výrobcom bola spoločnosť Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japonsko) a druhým výrobcom medziproduktu HECA, ako aj čistého sterilného meropeném trihydrátu, je spoločnosť ACS Dobfar SpA (Miláno/Taliansko). Druhý výrobca je tiež schválený vo väčšine členských štátov, a preto sa tiež uvádza v harmonizovanej dokumentácii.

Predložené informácie vychádzajú z aktuálne schválených informácií pre spoločnosti Dainippon Sumitomo Pharma a ACS Dobfar SpA a zahŕňajú ďalšie informácie a zmeny, ktoré sa dosiaľ uskutočnili.

Predložená informácia v module kvality týkajúca sa stability liekov je doplnená o najnovšie komerčné údaje, ktoré podporujú čas použiteľnosti 4 roky, pokiaľ sa lieky uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Harmonizovali sa tiež časti súhrnu charakteristických vlastností lieku týkajúce sa hľadísk kvality v dokumentácii, najmä časti 6.3 a 6.4. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa zaviazal, že v určenom časovom rámci, špecifikovanom v jeho liste z 23. júla 2009, ktorý sa týka tohto záväzku, predloží ďalšie informácie.

- Otázky bezpečnosti a účinnosti

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Pneumónia vrátane pneumónie získanej v komunite a nozokomiálna pneumónia

V klinickom programe predloženom v čase podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh bolo opísaných 6 klinických štúdií zahŕňajúcich približne 1 200 pacientov, z ktorých približne 650 bolo liečených meropenémom. Pre tieto štúdie sa vyberali pacienti s infekciou dolných dýchacích ciest, čo bolo v tom čase vhodné. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol prehľad patogénov spôsobujúcich infekciu dolných dýchacích ciest vrátane súhrnných údajov o minimálnej inhibičnej koncentrácii pre bežné izolované patogény uvedenej infekcie.

Hoci sa uznáva, že nie všetci pacienti s pneumóniou získanou v komunite si vyžadujú liečbu karbapenémom, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh argumentoval, že obmedzenie tejto

indikácie len na závažné prípady sa nevyžaduje, pretože závažnosť je už zahrnutá v spôsobe podávania produktu a v ďalších aspektoch označenia na obale. So zreteľom na všetky uvedené informácie výbor CHMP usúdil, že nie je nutné kvalifikovať pneumóniu získanú v komunite, pretože sa neočakáva, že zdravotnícky odborník by sa pri liečbe miernej pneumónie získanej v komunite uchýlil k použitiu intravenózneho lieku.

Naopak, vzhľadom na určené patogény a potenciálnu závažnosť týchto infekcií, nedávne klinické štúdie, klinickú prax, súčasný mikrobiologický kontext, medzinárodné a vnútroštátne usmernenia a náležité používanie antibiotík, meropeném sa môže považovať za vhodnú antibakteriálnu liečbu pneumónie získanej v nemocnici. Hoci bakteriológia nozokomiálnej pneumónie a pneumónie spojenjej s ventiláciou sú podobné, závažnosť celkového stavu pacientov a výsledok liečby sú dostatočne odlišné na to, aby sa dospelo k záveru, že účinnosť v prípade pneumónie spojenjej s ventiláciou sa nemôže extrapolovať z účinnosti pri nozokomiálnej pneumónii. Meropeném tiež nebol formálne hodnotený v klinickej skúške skúmajúcej pneumóniu spojenú s ventiláciou. Výbor CHMP preto súhlasil s tým, že závažnosť celkového stavu pacientov a výsledok liečby sú dostatočne odlišné na to, aby sa zabránilo extrapolácii účinnosti v prípade pneumónie spojenjej s ventiláciou z účinnosti v prípade pneumónie získanej v nemocnici.

Výbor CHMP napokon schválil túto indikáciu:

Pneumónia vrátane pneumónie získanej v komunite a nozokomiálna pneumónia

Je tiež potrebné poznamenať, že úvahy týkajúce sa pneumónie sú pre dospelých rovnaké ako pre deti. Výbor CHMP v súvislosti s pediatrikou populáciou súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, aby sa uviedla dolná veková hranica „3 mesiace“, ale domnieva sa, že treba zachovať možnosť liečby detí mladších ako 3 mesiace vrátane novorodencov.

Broncho-pulmonálne infekcie v prípade cystickej fibrózy (CF)

V klinickom programe predloženom v čase podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh bola opísaná 1 klinická štúdia zahŕňajúca 40 pacientov, z ktorých 27 bolo liečených meropenémom. Z údajov z tejto a z ďalšej štúdie so 122 pacientmi (z ktorých 70 dostávalo meropeném v kombinácii s tobramycínom), ktoré sa uskutočnili od prvej registrácie, vyplýva, že meropeném je účinný pri liečbe infekcie dolných dýchacích ciest v prípade pacientov s cystickou fibrózou a podobne účinný ako ceftazidím samotný alebo v kombinácii s tobramycínom. Boli takisto predložené súhrnné údaje, pochádzajúce z dvoch štúdií, o minimálnej inhibičnej koncentrácii bežných pľúcnych patogénov v prípade pacientov s cystickou fibrózou.

So zreteľom na nové údaje o citlivosti európskych izolátov z rôznych programov o dohľade a vzhľadom na klinické údaje spoločnosť AstraZeneca navrhuje, aby mikroorganizmy *P. aeruginosa* a *Burkholderia cepacia* boli uvedené ako druhy, ktoré môžu byť rezistentné voči meropenému. Hoci proti mikroorganizmu *P. aeruginosa* sú účinné aj iné lieky, odborníci uprednostňujú lieky na prekonanie problémov dočasného zníženia citlivosti (t. j. cyklovanie antibiotík), alergií alebo iných intolerancií. Väčšina špecialistov by odporučila použiť na liečbu pacientov s cystickou fibrózou kombinácie antibiotík vrátane kombinácií podávaných intravenózne, perorálne alebo inhalačne. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh rokoval o dokázanom prínose lieku Meronem odvodenom zo skúšok, z vnútroštátnych a medzinárodných údajov o použití lieku v prípade pacientov či z údajov o použití v naliehavých prípadoch a z komparatívnych štúdií. Diskutovalo sa tiež o alternatívnej liečbe. Zlepšenie funkcie pľúc po akútnej pľúcnej exacerbácii v prípade cystickej fibrózy je dôležité pre kvalitu života a prežitie pacienta, keďže na základe funkcie pľúc sa najlepšie predpovedá mortalita. Zlepšenie funkcie pľúc je preto kľúčovým prínosom odvodeným z liečby meropenémom. Adekvátne klinické údaje na určenie presvedčivého prínosu sú v prípade cystickej fibrózy vzácne, ale držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh diskutoval o dvoch nedávnych štúdiách hodnotiacich meropeném v kombinácii s tobramycínom, pričom jedna zo štúdií je jednou z najväčších skúšok, aká sa uskutočnila v prípade cystickej fibrózy. Zlepšenie funkcie pľúc je tiež zjavné v prípade pacientov

s cystickou fibrózou liečených meropenémom v dvoch programoch použitia lieku v naliehavých prípadoch, o ktorých diskutoval držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh.

Diskutovalo sa tiež o bezpečnosti lieku Meronem v prípade cystickej fibrózy odvodennej zo skúšok, z vnútroštátnych a medzinárodných údajov o použití lieku v prípade pacientov či z údajov o použití v naliehavých prípadoch a z komparatívnych štúdií porovnávajúcich meropeném a tobramycín alebo ceftazidím. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh preskúmal aj databázu údajov o bezpečnosti lieku pre pacientov v súvislosti s prípadmi s lekárskou anamnézou cystická fibróza. Celkovo bolo identifikovaných 484 udalostí v 273 prípadoch, ktoré zosumarizoval držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh a o ktorých rokoval. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nedostal žiadne hlásenia o nežiaducich udalostiach spojených s inhalačne podávaným meropenémom. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na základe diskutovaných údajov dospel k záveru, že profil bezpečnosti hlásený v populácii pacientov s CF je podobný ako celkový hlásený profil bezpečnosti a že meropeném je dobre tolerovaný. Medzi najčastejšie riziká patrí nevoľnosť a zmeny v testoch na funkciu pečene a tieto účinky sú po prerušení liečby vratné.

Výbor CHMP považoval argumenty držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh za uspokojivé a súhlasil s tým, že v časti o indikáciách by mala byť pod infekciami dolných dýchacích ciest uvedená osobitná poznámka o cystickej fibróze:

Broncho-pulmonálne infekcie popri cystickej fibróze

Výbor CHMP v súvislosti s pediatrickou populáciou súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, keď uvádza dolnú vekovú hranicu „3 mesiace“, ale domnieva sa, že treba zachovať možnosť liečby detí mladších ako 3 mesiace vrátane novorodencov.

Komplikované infekcie močových ciest

Dosiaľ sa uskutočnilo 7 štúdií skúmajúcich infekcie močových ciest, ktoré zaplatila spoločnosť AstraZeneca. Všetky štúdie (1 hlavná a 6 podporných) boli predtým predložené s pôvodnou žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh. Čo sa týka štúdií sponzorovaných spoločnosťou AstraZeneca, komplikované infekcie močových ciest boli spojené so štrukturálnymi alebo funkčnými abnormalitami, ako je hypertrofia prostaty, hydronefróza, neurogénny močový mechúr, vezikoureterálny reflux, zúženina, močové kamienky, tumor, infekcie horných močových ciest alebo prolaps, dočasne zavedený močový katéter alebo súbežný urologický diagnostický alebo chirurgický postup. Boli tiež uvedené súhrnné údaje o minimálnych inhibičných koncentráciách.

Klinické štúdie a klinická prax podporujú použitie karbapenémov vrátane meropenému v prípade infekcií močových ciest. Klinické usmernenie odporúča penémy pri liečbe komplikovaných infekcií močových ciest bez rozlíšenia liekov v súvislosti s účinnosťou a bezpečnosťou. So zreteľom na poznatky o farmakologickej triede penémov, súčasnú mikrobiologickú situáciu, klinickú prax a klinické odporúčania, potrebu penémov v niektorých situáciách a na skutočnosť, že meropeném by sa mal používať len pri podozrení na závažné bakteriálne infekcie alebo infekcie spôsobené patogénnymi rezistentnými voči iným betalaktámom a citlivými na meropeném, výbor CHMP usúdil, že pre meropeném je v časti terapeutické indikácie v súhrne charakteristických vlastností lieku prijateľné toto znenie:

Komplikované infekcie močových ciest

Je potrebné poznamenať, že otázky týkajúce sa komplikovaných infekcií močových ciest v prípade dospelých sú rovnaké ako v prípade detí. Výbor CHMP v súvislosti s pediatrickou populáciou súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, keď uvádza dolnú vekovú hranicu „3 mesiace“, ale usudzuje, že treba zachovať možnosť liečby detí mladších ako 3 mesiace vrátane novorodencov.

Komplikované vnútrobrušné infekcie

V klinickom programe predloženom v čase podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh bolo opísaných 5 klinických štúdií zahŕňajúcich približne 1 150 pacientov s vnútrobrušnými infekciami, z ktorých približne 580 bolo liečených meropenémom. Od predloženia pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh sa uskutočnilo 5 ďalších klinických štúdií zahŕňajúcich približne 650 pacientov (údaje týkajúce sa počtu pacientov liečených meropenémom nie sú k dispozícii). Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh takisto uviedol patogény spôsobujúce vnútrobrušné infekcie vrátane súhrnných údajov o minimálnych inhibičných koncentráciách pre spoločné patogény vnútrobrušných infekcií izolované v klinických štúdiách.

Výbor CHMP poznamenal, že navrhnutá indikácia pri komplikovaných IAI je v súlade s klinickou dokumentáciou a klinickými skúsenosťami získanými v tejto oblasti. Meropeném sa v terapeutických usmerneniach uvádza ako odporúčaný liek a indikácia „vnútrobrušné infekcie“ je schválená v 29 európskych krajinách. Výbor CHMP teda súhlasil s týmto vhodným znením terapeutickej indikácie:

Komplikované vnútrobrušné infekcie

Otázky týkajúce sa vnútrobrušných infekcií sú v prípade detí rovnaké ako v prípade dospelých. Výbor CHMP v súvislosti s pediatrikou populáciou súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, keď uvádza dolnú vekovú hranicu „3 mesiace“, ale domnieva sa, že treba zachovať možnosť liečby detí mladších ako 3 mesiace vrátane novorodencov.

Infekcie získané pri pôrode a po pôrode

V klinickom programe predloženom v čase podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh bola opísaná 1 klinická štúdia zahŕňajúca približne 500 pacientok s pôrodnými a gynekologickými infekciami, z ktorých približne 250 bolo liečených meropenémom. Údaje z tejto štúdie preukázali, že meropeném je veľmi účinný pri liečbe bakteriálnych gynekologických infekcií. Klinická a bakteriologická účinnosť meropenému v monoterapii bola podobná ako v prípade kombinovanej liečby klindamycínom a gentamicínom. Boli predložené súhrnné údaje o minimálnych inhibičných koncentráciách bežných gynekologických patogénov izolovaných v klinickej štúdií predloženej v pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.

Výbor CHMP usúdil, že by bolo neprirodzené zdôrazňovať niektoré subgynekologické infekcie, pretože úroveň dôkazu pre gynekologické infekcie je celkovo obmedzená, najmä keď sa podrobne skúmajú špecifické subindikácie, ako je epiziotómia a endometritída. Výbor CHMP preto usúdil, že bude vhodnejšie uviesť tieto subindikácie pod všeobecným názvom a schválil túto indikáciu:

Infekcie získané pri pôrode a po pôrode

Bola uvedená poznámka, že táto indikácia sa má týkať dospelých a detí, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh však nenavrhol žiadne odporúčanie pre dávkovanie u detí. Akceptuje sa to však vzhľadom na uvádzané gynekologické infekcie.

Komplikované infekcie kože a kožných štruktúr

V klinickom programe predloženom v čase podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh bolo opísaných 6 klinických štúdií zahŕňajúcich približne 950 pacientov s infekciami kože a kožných štruktúr, z ktorých približne 470 bolo liečených meropenémom. Od podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh sa uskutočnili ďalšie 2 klinické štúdie zahŕňajúce približne 1 050 pacientov, z ktorých približne 520 dostávalo meropeném.

Výbor CHMP usúdil, že klinická dokumentácia, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, neprispela výrazne k hodnoteniu, pretože štúdie zahŕňajú rôznorodé kožné infekcie bez presvedčivej dokumentácie o závažnej celulitíde, čo nie je úplne relevantné so zreteľom na záujem o penémy. Záujem o použitie karbapenémov vrátane meropenémov v prípade komplikovaných

infekcií kože a kožných štruktúr však v súčasnosti podporujú klinické skúsenosti. So zreteľom na mikrobiologický účinok penémov, súčasnú mikrobiologickú situáciu, klinickú prax, potrebu penémov v niektorých situáciách a na skutočnosť, že meropeném je určený na liečbu ochorení, pri ktorých je podozrenie na závažné bakteriálne infekcie, alebo na liečbu infekcií spôsobených patogénmi rezistentnými voči iným betalaktámom a citlivými na meropeném, preto výbor CHMP považuje za prijateľnú túto indikáciu:

Komplikované infekcie kože a kožného tkaniva

Pozorovalo sa, že otázky týkajúce sa komplikovaných infekcií kože a kožných štruktúr sú v prípade detí a dospelých rovnaké. Výbor CHMP v súvislosti s pediatrickou populáciou súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, aby sa uviedla dolná veková hranica „3 mesiace“, ale domnieva sa, že treba zachovať možnosť liečby detí mladších ako 3 mesiace vrátane novorodencov.

Akútna bakteriálna meningitída

V klinickom programe predloženom v čase podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh boli opísané 4 klinické štúdie zahŕňajúce približne 220 pacientov s infekciami spôsobujúcimi meningitídu, z ktorých približne 120 bolo liečených meropenémom. Z údajov z týchto štúdií vyplýva, že meropeném je účinný pri liečbe bakteriálnej meningitídy a je podobne účinný ako cefotaxím/ceftriaxón. Súhrnné údaje o minimálnych inhibičných koncentráciách spoločných patogénov meningitídy izolovaných v klinických štúdiách boli predložené v pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.

Štúdie 3591IL/0065 a 3591IL/0022 zahŕňali len pediatrických pacientov, ale štúdie 3591IL/0020 a 3591IL/0021 zahŕňali pediatrických aj dospelých pacientov. Adekvátnosť meropenému na liečbu akútnej bakteriálnej meningitídy v prípade dospelých je založená na hodnotení v prípade dospelých, ktoré je uvedené v predchádzajúcom texte, a hodnotila sa tiež extrapolácia účinnosti z oveľa väčšej skupiny detí s meningitídou. Táto extrapolácia sa považuje za platnú, pretože patofyziológia meningitídy a jej bakteriálna etiológia sú v prípade dospelých a detí v podstate rovnaké spolu s poznatkami o dávkovacom vzťahu medzi dospelými a deťmi (40 mg/kg v prípade detí zodpovedá množstvu 2 g jednotkovej dávky v prípade dospelých).

Napriek nedostatočným predloženým klinickým údajom by sa však nemal ignorovať rozhodujúci záujem o tento liek, najmä v prípade rezistentných gramnegatívnych kmeňov vytvárajúcich širokospektrálnu beta-laktamázu. Použitie meropenému pri meningitíde je v súčasnosti podporené klinickými skúsenosťami a uznané terapeutickými usmerneniami. Vzhľadom na mikrobiologický účinok meropenému, súčasnú mikrobiologickú situáciu, klinickú prax, potrebu penémov v niektorých situáciách a na skutočnosť, že meropeném je určený na liečbu ochorení, pri ktorých je podozrenie na závažné bakteriálne infekcie, alebo na liečbu infekcií spôsobených patogénmi rezistentnými voči iným betalaktámom a citlivými na meropeném, výbor CHMP teda považuje indikáciu na liečbu akútnej bakteriálnej meningitídy za prijateľnú.

Výbor CHMP v súvislosti s pediatrickou populáciou súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, keď uvádza dolnú vekovú hranicu „3 mesiace“, ale usudzuje, že treba zachovať možnosť liečby detí mladších ako 3 mesiace vrátane novorodencov. Výbor CHMP usúdil, že hoci úroveň dôkazu je v prípade dospelých viac obmedzená ako v prípade detí, meropeném je adekvátna voľba aj na liečbu dospelých pacientov s akútnou meningitídou.

Výbor CHMP preto schválil toto znenie:

Akútna bakteriálna meningitída

Liečba pacientov s febrilnou neutropéniou

V klinickom programe predloženom v čase podania pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh boli opísané 2 klinické štúdie zahŕňajúce približne 470 pacientov, z ktorých približne 230 bolo liečených meropenémom.

Výbor CHMP poznamenal, že indikácia neutropénie je v súčasnosti schválená vo väčšine členských štátov. Záujem používať meropeném ako empirickú liečbu febrilnej neutropénie podporujú klinické skúsenosti a jeho používanie uznávajú terapeutické usmernenia. Vzhľadom na baktérie spôsobujúce toto ochorenie, súčasnú mikrobiologickú situáciu, klinickú prax, potrebu penémov v niektorých situáciách a na skutočnosť, že meropeném je určený na liečbu ochorení, pri ktorých je podozrenie na závažné bakteriálne infekcie, alebo na liečbu infekcií spôsobených patogénmi rezistentnými voči iným betalaktámom a citlivými na meropeném, výbor CHMP teda považuje indikáciu na *liečbu febrilnej neutropénie* za prijateľnú.

Pozorovalo sa, že otázky týkajúce sa detí a dospelých sú rovnaké. Výbor CHMP v súvislosti s pediatrickou populáciou súhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh, keď uvádza dolnú vekovú hranicu „3 mesiace“, ale usudzuje, že treba zachovať možnosť liečby detí mladších ako 3 mesiace vrátane novorodencov.

Výbor CHMP schválil túto harmonizovanú indikáciu:

Meronom sa môže použiť pri ošetrovaní neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je zrejme spôsobená bakteriálnou infekciou

Z celkového pohľadu môžu kombinácie antibakteriálnych liekov z rôznych tried svojimi účinkami postihnúť nepodozrievané patogény, zlepšiť účinnosť v prípade patogénov rezistentných voči antibiotikám, ako je napríklad *P. aeruginosa*, zabrániť antibiotickej rezistencii alebo ju znížiť a dosiahnuť lepšie klinické a bakteriologické výsledky. Môže sa tak tiež zmierniť rezistencia znížením horizontálneho prenosu neadekvátne liečených infekcií spôsobených patogénmi rezistentnými voči antibiotikám. Rozhodnutie používať meropeném ako súčasť kombinovaného režimu prijímajú zdravotnícki odborníci, ktorí zohľadňujú charakteristiky jednotlivých pacientov, liečenú infekciu, prevládajúcu lokálnu bakteriálnu flóru a profil citlivosti na antibiotiká.

Profil bezpečnosti je založený najmä na monoterapeutických klinických skúškach; počet hlásení z obdobia po uvedení lieku na trh o nežiaducich udalostiach v prípade pacientov, ktorí dostávali dvojité liečbu, je nízky, a preto by nebola možná extrapolácia.

Výbor CHMP usúdil, že v súhrne charakteristických vlastností lieku nie je potrebné uviesť špecifický výrok o kombinovaných stratégiách, pretože klinická prax sa riadi oficiálnym usmernením, ako sa uvádza v časti 4.1 v súhrne charakteristických vlastností lieku:

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie pre náležité používanie antibakteriálnych liekov.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Výbor CHMP teda harmonizoval dávkovanie pre dospelých aj pre dospievajúcich a pre deti s hmotnosťou vyššou ako 50 kg na dávku 500 mg alebo 1 g (podáva sa každých 8 hodín) a pre deti od 3 mesiacov (a mladšie) do 11 rokov s hmotnosťou do 50 kg na dávku 10 alebo 20 mg/kg (podáva sa každých 8 hodín) pre tieto indikácie:

- Pneumónia vrátane pneumónie získanej v komunite a nozokomiálna pneumónia
- Komplikované infekcie močových ciest
- Komplikované vnútrob brušné infekcie
- Infekcie získané počas pôrodu a po pôrode (len pre dospelých)
- Komplikované infekcie kože a kožného tkaniva

Výbor CHMP v súvislosti s uvedenými infekciami zohľadnil profil bezpečnosti lieku a domnieva sa, že by sa nemalo prekročiť dávkovanie intravenózneho bolusu 1 g v prípade dospelých

a intravenózneho bolusu 20 mg/kg v prípade detí. Výbor CHMP schválil, že sa do časti 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku pridá toto znenie:

Na podporu používania intravenózneho bolusu v dávke 2 g alebo zodpovedajúceho pediatrického bolusu v dávke 40 mg/kg sú dostupné len obmedzené údaje o bezpečnosti

Výbor CHMP v súvislosti s broncho-pulmonálnymi infekciami v prípade cystickej fibrózy súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh týkajúcim sa režimu dávkovania vrátane dávkovania 2 g/8 h v prípade dospelých a dospievajúcich a detí s hmotnosťou vyššou ako 50 kg, a dávkovania 40 mg/kg každých 8 hodín v prípade detí od 3 mesiacov (a mladších) do 11 rokov s hmotnosťou do 50 kg, pretože vyššie dávky sa vyžadujú konkrétne pri liečbe infekcií spôsobených mikroorganizmami *Acinetobacter* alebo *P. aeruginosa*. Nižším dávkam sa pri liečbe takýchto infekcií treba vyhýbať, aby sa zabránilo riziku suboptimálnych koncentrácií.

Výbor CHMP v súvislosti s indikáciou akútnej bakteriálnej meningitídy súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh týkajúcim sa režimu dávkovania vrátane výlučne vyšších dávok 2 g, ktoré sa majú podávať každých 8 hodín v prípade dospelých a dospievajúcich pacientov a detí s hmotnosťou vyššou ako 50 kg. Pre deti od 3 mesiacov (a mladšie) do 11 rokov s hmotnosťou do 50 kg bola schválená dávka 40 mg/kg, podávaná každých 8 hodín.

V prípade všetkých indikácií sa nepovažovalo za potrebné upraviť dávkovanie pre pacientov s narušenou funkciou pečene ani pre starších pacientov s normálnou renálnou funkciou alebo s hodnotami klirensu kreatinínu vyššími ako 50 ml/min. Výbor CHMP v súvislosti s dávkovaním v prípade starších pacientov usúdil, že vek nad 65 rokov sám o sebe nepredstavuje problém pre podávanie lieku, ak sa výrazne nezmení klinický stav a fungovanie obličiek pacienta.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v súvislosti s dávkovacou schémou pre dospelých s narušenou funkciou obličiek uviedol, že úpravy dávkovania hornej hranice z 1 g na 2 g sa neskúmali, ale v klinickej praxi sa bežne používajú.

Odporúčanie držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh týkajúce sa podávania lieku v trvaní 15 až 30 minút je založené na odporúčaníach pre dávkovanie použitých v štúdiách skúmajúcich účinnosť, ktoré sa uskutočnili na podporu registrácie meropenému.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Výbor CHMP schválil nasledujúcu informáciu o precitlivosti na ktorýkoľvek iný antibakteriálny liek obsahujúci karbapeném a o závažnej precitlivosti (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho lieku (napr. penicilíny alebo cefalosporíny), ktorú držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh pridal do časti 4.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku.

***Precitlivosť na akýkoľvek iný antibakteriálny liek obsahujúci karbapeném.
Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho lieku (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).***

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výbor CHMP poznamenal, že profil bezpečnosti meropenému je dobre známy a že precitlivosť vrátane závažných reakcií sa považuje za typickú pre triedu karbapenémov. So zreteľom na túto skutočnosť bola prostredníctvom úprav v odseku o precitlivosti a gastrointestinálnom systéme revidovaná časť 4.4.

Výbor CHMP so zreteľom na dvojicu nežiaducich udalostí, kŕče a hepatálne reakcie, navrhol zachovať upozornenia, ktoré sa ich týkajú, pretože takýto výrok si upriamuje pozornosť lekárov predpisujúcich liek na potrebu opatrného používania meropenému.

Výbor CHMP usúdil, že informácie, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, sú nepostačujúce a nedostatočne presvedčivé na to, aby sa mohlo z textu vypustiť sledovanie liečby v dôsledku hepatálnej toxicity.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Výbor CHMP v súvislosti s obmedzeným zvýšením usúdil, že nie je pravdepodobné, aby súbežné podávanie probenecidu a meropenému malo klinické následky. Výbor CHMP súhlasil s tým, že počas liečby liekom Meronem sa treba vyhýbať kyseline valproovej. Výbor CHMP si v súvislosti s potenciálnou interakciou s antikoagulantmi napokon zachoval svoj postoj, že účinok perorálnych antikoagulantov môže byť silnejší, keď sa používajú súbežne s antibiotikami.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

Výbor CHMP súhlasil s aktualizovaným harmonizovaným znením navrhnutým pre časti Gravidita a laktácia v časti 4.6, ktoré bolo v súlade s usmernením pre hodnotenie rizika liekov na reprodukciu a laktáciu človeka (EMA/CHMP/203927/2005, júl 2008).

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú dostupné žiadne údaje, ale nepredpokladá sa, že liek Meronem môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Výbor CHMP súhlasil s výrokom, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Výbor CHMP poznamenal, že v údajoch zo štúdií alebo prehľadov, ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, sa uvádza niekoľko prípadov kŕčov spôsobených meropenémom. Keďže táto reakcia sa považuje za bežnú pre triedu karbapenémov a keďže v časti 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku sú uvedené ďalšie karbapenémy, výbor CHMP schválil v časti 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku toto znenie textu o lieku Meronem:

Počas liečby karbapenémami vrátane meropenému boli zriedkavo hlásené záchvaty kŕčov (pozri časť 4.8).

Výbor CHMP preto súhlasil s tým, že dve nežiaduce reakcie „zvýšená krvná hladina kreatinínu“ a „zvýšená krvná hladina močoviny“ by mali byť v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku Meronem uvedené ako menej časté nežiaduce reakcie.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Výbor CHMP súhlasil s tým, že zámerné predávkovanie liekom Meronem nie je pravdepodobné, hoci neúmyselné predávkovanie by sa mohlo vyskytnúť najmä v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek. V prípade jedincov s normálnou funkciou obličiek sa pozoruje rýchle vylučovanie obličkami. Meronem a jeho metabolit možno odstrániť prostredníctvom hemodialýzy.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP poznamenal, že krajiny EÚ sa nedomnievajú, že by popri kritických bodoch EUCAST boli potrebné aj kritické body CLSI. Výbor CHMP preto jednomyselne usúdil, že nie sú potrebné kritické body CLSI, keď sú dostupné kritické body EUCAST. Odsek o CLSI bol preto vypustený a v tomto harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku pre EÚ je uvedená len informácia o EUCAST.

Zmeny sa uskutočnili aj v tabuľke antibakteriálneho spektra.

Napokon boli revidované „druhy, pre ktoré môže byť získaná rezistencia problém“ a „prirodzene rezistentné organizmy“.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Výbor CHMP zaznamenal návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh pre túto časť a považoval ho za prijateľný. Ocenila sa najmä časť týkajúca sa novorodencov. Výbor CHMP prijal harmonizovaný text pre túto časť.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Výbor CHMP usúdil, že meropeném má relatívne nízku akútnu toxicitu, hoci bol spozorovaný účinok na obličky pri dávke 2 200 mg/kg v prípade myší, pri dávke 2 000 mg/kg v prípade psov a pri dávke 500 mg/kg v prípade opíc. Výbor CHMP schválil ďalšie úpravy v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku, kde sa uvádza účinok na obličky v prípade myší, psov a opíc.

Do časti 5.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku boli pridané aj ďalšie úpravy týkajúce sa účinku na centrálnu nervovú sústavu v prípade hlodavcov.

Časť 6.1 – Zoznam pomocných látok

Výbor CHMP na základe predložených údajov o kvalite súhlasil s tým, že jedinou neúčinnou zložkou produktu je bezvodný uhličitan sodný. Do produktu bol pridaný pre lepšie rozpúšťanie lieku zvýšením pH roztoku nad hodnotu pKa karboxylovej skupiny meropenému.

Časť 6.2 – Inkompatibility

Výbor CHMP na základe predložených údajov o kvalite súhlasil s tým, že tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, s výnimkou liekov uvedených v časti 6.6.

Časť 6.3 – Čas použiteľnosti

Predložené údaje v module kvality týkajúce sa stability produktov sú doplnené o najnovšie komerčné údaje, ktoré podporujú čas použiteľnosti 4 roky, keď sa produkty uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Výbor CHMP súhlasil s tým, že zriedené roztoky sa majú „ihneď použiť“, najmä preto, že 5 % glukóza sa veľmi rýchlo rozkladá. V časti 6.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku sa preto uvádza, že zriedené roztoky sa majú použiť do 1 hodiny (to zahŕňa prípravu zriedeného roztoku a trvanie intravenózneho injekcie alebo infúzie zriedeného roztoku).

Časť 6.4 – Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Výbor CHMP na základe predložených údajov o kvalite dospel k záveru, že produkt sa nemá uchovávať pri teplote prevyšujúcej 30 °C a že zriedený roztok sa nemá zmrazovať.

Časť 6.5 – Druh obalu a obsah balenia

Výbor CHMP na základe predložených údajov o kvalite revidoval text v tejto časti a uviedol, že liek sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1 alebo 10 injekčných liekoviek a že nie všetky veľkosti balenia smú byť uvedené na trh.

Časť 6.6 – Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Výbor CHMP na základe predložených údajov o kvalite dospel k záveru, že meropeném, ktorý sa použije ako bolusová intravenózna injekcia, sa má zriediť sterilnou vodou na injekcie a že na intravenóznú infúziu sa injekčné liekovky obsahujúce meropeném môžu priamo zriediť 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov.

- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

Výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v povolení (v povoleniach) na uvedenie lieku na trh. V prílohe III sa nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľa lieku Meronem a súvisiace názvy (pozri prílohu I). Podmienky pre povolenie na uvedenie lieku na trh sú uvedené v prílohe IV.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POPOUŽÍVATEĽOV

Upozornenie: Toto SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú verziou platnou v čase Rozhodnutia Komisie.

Po Rozhodnutí Komisie zodpovedné úrady členských štátov v spolupráci s referenčným štátom budú aktualizovať informáciu o lieku ako je požadované. Preto toto SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov nemusia nevyhnutne reprezentovať súčasný text.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Meronem a súvisiace názvy (pozri Príloha I) 500 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Meronem a súvisiace názvy (pozri Príloha I) 500 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje trihydrát meropenému zodpovedajúcemu 500 mg meropenému.

Pomocné látky:

Každá 500 mg liekovka obsahuje 104 mg uhličitanu sodného, ktorý je ekvivalentný približne 2,0 mEq sodíka (približne 45 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný alebo infúzny roztok.

Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Meronem je u dospelých a detí starších ako 3 mesiace indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Pneumónia, vrátane pneumónie získanej v komunite (CAP) a nozokomiálnej pneumónie
- Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy
- Komplikované infekcie močových ciest
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- Akútna bakteriálna meningitída

Meronem sa môže používať v liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je pravdepodobne dôsledkom bakteriálnej infekcie.

Vždy je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tablety uvedené nižšie poskytujú všeobecné odporúčania pre dávkovanie.

Podávaná dávka meropenému a dĺžka liečby má zohľadňovať typ infekcie, ktorá sa má liečiť, vrátane jej závažnosti a klinickú odpoveď pacienta.

Dávka do 2 g trikrát denne u dospelých a adolescentov a dávka do 40 mg/kg trikrát denne u detí je obzvlášť vhodná na liečbu niektorých typov infekcií ako sú nozokomiálne infekcie vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* alebo *Acinetobacter* spp.

Ďalšie prehodnotenie dávkovania je potrebné u pacientov s renálnou insuficienciou (pozri nižšie).

Dospelí a mladiství

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Pneumónia, vrátane pneumónie získanej v komunite (CAP) a nozokomiálne infekcie	500 mg alebo 1 g
Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy	2 g
Komplikované infekcie močových ciest	500 mg alebo 1 g
Komplikované intraabdominálne infekcie	500 mg alebo 1 g
Infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode	500 mg alebo 1 g
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	500 mg alebo 1 g
Akútna bakteriálna meningitída	2 g
Liečba neutropenických pacientov s horúčkou	1 g

Meropeném sa zvyčajne podáva formou intravenózneho infúzie trvajúcej približne 15 až 30 minút (pozri časť 6.2, 6.3 a 6.6).

Alternatívne sa dávky do 1 g môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Dostupné sú limitované údaje o bezpečnosti pri podávaní 2 g formou intravenózneho bolusovej injekcie u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Dávka u dospelých pacientov a mladistvých sa má upraviť, keď je klírens kreatinínu nižší ako 51 ml/min, ako je uvedené nižšie. Dostupné sú limitované údaje podporujúce podávanie týchto upravených dávok pre jednotkovú dávku 2 g.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka (na základe "jednotkových" dávok v rozmedzí od 500 mg alebo 1 g alebo 2 g, pozri tabuľku vyššie)	Interval
26-50	jedna jednotková dávka	každých 12 hodín
10-25	polovica jednej jednotkovej dávky	každých 12 hodín
< 10	polovica jednej jednotkovej dávky	každých 24 hodín

Meropeném je odstraniteľný hemodialýzou a hemofiltráciou. Požadovaná dávka sa má podať po ukončení hemodialýzy.

U peritoneálne dialyzovaných pacientov nie sú stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodenou funkciou pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 4.4).

Dávky u starších pacientov

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s hodnotami klírensu kreatinínu nad 50 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 3 mesiace

Účinnosť a bezpečnosť u detí mladších ako 3 mesiace nebola stanovená a nebol zistený optimálny dávkový režim. Avšak, limitované farmakokinetické údaje naznačujú, že vhodnou dávkou môže byť 20 mg/kg každých 8 hodín (pozri časť 5.2).

Deti od 3 mesiacov do 11 rokov a s hmotnosťou do 50 kg

Odporúčané dávky uvádza nasledovná tabuľka:

Infekcia	Dávka podávaná každých 8 hodín
Pneumónia, vrátane pneumónie získanej v komunite (CAP) a pneumónie získanej v nemocnici	10 alebo 20 mg/kg
Broncho-pulmonálne infekcie v rámci cystickej fibrózy	40 mg/kg
Komplikované infekcie močových ciest	10 alebo 20 mg/kg
Komplikované intraabdominálne infekcie	10 alebo 20 mg/kg
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	10 alebo 20 mg/kg
Akútna bakteriálna meningitída	40 mg/kg
Liečba neutropenických pacientov s horúčkou	20 mg/kg

Deti s hmotnosťou nad 50 kg

Má sa použiť dávka ako u dospelých.

Nie sú skúsenosti u detí s poškodením funkcie obličiek.

Meropeném sa zvyčajne podáva formou intravenózneho infúzie trvajúcou približne 15 až 30 minút (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6). Alternatívne sa dávka meropenému do 20 mg/kg môžu podávať formou intravenózneho bolusovej injekcie trvajúcej približne 5 minút. Dostupné sú limitované údaje o bezpečnosti podávania dávky 40 mg/kg formou intravenózneho bolusovej injekcie u detí.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Precitlivosť na iné karbapenémové antibakteriálne lieky.

Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažné kožné reakcie) na iné typy betalaktamových antibiotík (napr. penicilíny, cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri výbere meropenému na liečbu individuálneho pacienta sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibiotika založeného na faktoroch ako sú závažnosť infekcie, miera rezistencie na iné vhodné antibiotiká a riziko selektívnej bakteriálnej rezistencie na karbapeném.

Ako u všetkých betalaktamových antibiotík, vyskytli sa závažné a zriedkavo aj fatálne reakcie hypersenzitivity (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti, ktorí majú v anamnéze precitlivosť na karbapenémy, penicilíny alebo iné betalaktamové antibiotiká, môžu byť precitlivení aj v prípade meropenému. Pred začatím liečby meropenénom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce reakcie hypersenzitivity na betalaktamové antibiotiká.

Ak sa vyskytnú závažné alergické reakcie, liečba sa má ukončiť a majú sa prijať vhodné opatrenia.

Kolitída v dôsledku antibiotickej terapie a pseudomembránová kolitída spôsobená *Clostridium difficile* sa vyskytla takmer po všetkých antibakteriálnych liekoch vrátane meropenému a môže mať rozsah závažnosti od miernej až po život ohrozujúcu. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov s výskytom hnačky počas alebo následne po podaní meropenému (pozri časť 4.8). Je potrebné zvážiť ukončenie liečby meropenénom a podanie špecifickej liečby infekcie vyvolanej *Clostridium difficile*. Lieky inhibujúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Zriedkavo sa vyskytli záchvaty počas liečby karbapenémami vrátane meropenému (pozri časť 4.8).

Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať počas liečby meropenénom vzhľadom na hepatálnu toxicitu (hepatálna dysfunkcia s cholestázou a cytolýzou) (pozri časť 4.8).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: u pacientov s predchádzajúcimi ochoreniami pečene sa má počas liečby meropenénom monitorovať funkcia pečene. Nie je nevyhnutná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Môže sa objaviť pozitívny priamy alebo nepriamy Coombsov test počas liečby meropenénom.

Súbežné použitie meropenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Meronem obsahuje sodík.

Tento liek obsahuje približne 2,0 mEq sodíka na 500 mg dávky, čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov s diétou s regulovaním obsahu sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa špecifické skúšania týkajúce sa interakcií s inými liekmi ako s probenecidom. Probenecid vstupuje s meropenénom do kompetície o aktívnu tubulárnu sekréciu a tým spomaľuje vylučovanie meropenému obličkami, čo sa prejavuje zvýšením eliminačného polčasu a plazmatickej koncentrácie meropenému. Je potrebná opatrnosť, ak sa probenecid súbežne podáva s meropenénom.

Potenciálny účinok meropenému na väzbové proteíny iných liekov alebo metabolizmus sa neskúmal. Avšak, väzbový proteín je tak malý, že sa neočakávajú interakcie s inými zlúčeninami, u ktorých sa predpokladá tento mechanizmus.

Pri súbežnom používaní kyseliny valproovej a karbapenémových antibiotík sa vyskytlo zníženie hladín kyseliny valproovej v krvi o 60-100 % počas približne dvoch dní. Vzhľadom na rýchly nástup a veľký rozsah zníženia sa súbežné podávanie kyseliny valproovej a karbapenému považuje za nevhodné, a preto sa mu treba vyhnúť (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulancia

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačný účinok. Bolo mnoho hlásení zvýšenia antikoagulačného účinku perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu u pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká. Riziko sa môže líšiť v závislosti od infekcie, veku a všeobecného stavu pacienta tak, že vplyv antibiotika na INR (international normalised ratio) je ťažké posúdiť. Odporúča sa, aby sa INR monitorovalo často počas a krátko po súbežnom podaní antibiotík a perorálneho antikoagulancia.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné alebo sú známe iba limitované údaje o použití meropenému u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na preventívne opatrenie sa použitiu meropenému počas gravidity má vyhnúť.

Laktácia

Nie je známe či sa meropeném vylučuje do materského mlieka. Meropeném je detegovateľný v materskom mlieku zvierat vo veľmi nízkych koncentráciách. Je potrebné rozhodnúť, či sa ukončí dojčenie alebo liečba meropenémom vzhľadom na úžitok liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri zhodnutí 4 872 pacientov s 5 026 meropenémom liečených expozícií boli hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s meropenémom: hnačka (2,3 %), vyrážka (1,4 %), nauzea/vracanie (1,4 %) a zápal v mieste podania (1,1 %). Najčastejším laboratórnym nežiaducim účinkom súvisiacim s meropenémom boli trombocytóza (1,6 %) a zvýšenie pečeňových enzýmov (1,5-4,3 %).

Nežiaduce účinky uvedené v tabuľke s frekvenciou výskytu "neznáme" neboli zaznamenané u 2367 pacientov, ktorí sa zúčastnili v predregistračných klinických skúšaní s meropenémom pri intravenóznom a intramuskulárnom podaní ale vyskytli sa počas postmarketingového obdobia.

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky zoradené podľa triedy orgánových systémov a výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny výskytu sú nežiaduce účinky zoradené na základe znižovania závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Menej časté	perorálna a vaginálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	trombocytémia
	Menej časté	eozinofília, trombocytopénia, leukopénia, neutropénia
	Neznáme	agranulocytóza, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	angioedém, anafylaxia (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	bolesť hlavy
	Menej časté	parestézia
	Zriedkavé	záchvaty (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť
	Neznáme	antibiotikami asociovaná kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	zvýšenie transamináz, zvýšenie alkalického fosfatázy, zvýšenie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	laktátdehydrogenázy v krvi zvýšenie bilirubínu v krvi vyrážka, svrbenie
	Časté	
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	žihľavka toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie urey
	Neznáme	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	zápal, bolesť
	Časté	
	Menej časté	tromboflebitída bolesť v mieste podania
	Neznáme	

4.9 Predávkovanie

Relatívne predávkovanie je možné u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak nie je dávka podávaná tak, ako je uvedené v časti 4.2. Obmedzené postmarketingové skúsenosti naznačujú, že prípadné nežiaduce účinky v súvislosti s predávkovaním sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií opísaným v časti 4.8, majú spravidla ľahký priebeh a po vysadení lieku alebo znížení dávky vymiznú. Má sa zväžiť symptomatická liečba.

U osôb s normálnou funkciou obličiek dochádza k rýchlemu vylučovaniu obličkami.

Meropeném a jeho metabolit sa dá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne látky na systémové použitie, karbapenémy
ATC kód: J01DH02

Mechanizmus účinku

Meropeném dosahuje svoju baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy bunkovej steny grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií väzbou na cieľové miesta proteínu viažuceho penicilín (PVP).

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) profil

Podobne ako v prípade iných betalaktámových antibiotík sa ukázalo, že čas, kedy plazmatické koncentrácie meropenému presahujú MIC ($T > MIC$) najlepšie koreluje s účinnosťou. V predklinických modeloch meropeném prejavil aktivitu, keď plazmatické koncentrácie presiahli MIC infikovaného organizmu v rozmedzí 40 % dávkovacieho intervalu. Tento cieľ nebol klinicky potvrdený.

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na meropeném môže byť dôsledkom: (1) zníženej priepustnosti vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli porušenej tvorbe porínov) (2) zníženej afinite k cieľovým miestam PVP (3) zvýšenej expresii zložiek efluxnej pumpy a (4) tvorby betalaktamázy, ktorá hydrolyzuje karbapenémy.

V Európskej únii boli hlásené lokalizované skupiny infekcií v dôsledku karbapeném-rezistentných baktérií.

So zameraním na cieľové miesto neexistuje skrížená rezistencia medzi meropenémom a skupinami liečiv ako chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Avšak baktérie môžu vykazovať rezistenciu na viac ako na jednu skupinu antibakteriálnych látok, ak príslušný mechanizmus zahŕňa nepriepustnosť pre niektoré zlúčeniny a/alebo efluxnú pumpu (pumpy).

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) definované Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú uvedené nižšie.

EUCAST klinické hraničné hodnoty MIC pre meropeném (2009-06-05, v 3.1)

Mikroorganizmus	Citlivý (S) (mg/l)	Rezistentný (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Iné streptokoky	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	poznámka 3	poznámka 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ and <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitívne anaeróby	≤ 2	> 8
Gramnegatívne anaeróby	≤ 2	> 8
Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty ⁵	≤ 2	> 8

¹ Hraničné hodnoty meropenému pre *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* pri meningitíde sú 0,25/1 mg/l.

² Kmene s MIC hodnotami nad hraničnou hodnotou S/I sú zriedkavé a dosiaľ neboli hlásené. Identifikácia a testy antimikrobiálnej citlivosti akéhokoľvek takéhoto izolátu sa musia zopakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát je potrebné poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ sa nedokáže klinická odpoveď pre izoláty s MIC nad súčasnou hraničnou hodnotou rezistencie (kurzívou) sa takéto izoláty majú hlásiť ako rezistentné.

³ Citlivosť stafylokokov na meropeném je odvodená od citlivosti na meticilín.

⁴ Hraničné hodnoty citlivosti na meropeném u *Neisseria meningitidis* sa vzťahujú iba na meningitídu.

⁵ Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty sa stanovili najmä z PK/PD údajov a sú nezávislé od rozdelenia MIC u špecifických druhov. Používajú sa pre tie druhy, u ktorých druhovo-špecifická hraničná hodnota nie je definovaná v odkaze.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, keďže druh predstavuje slabý cieľ pre liečbu týmto liekom.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch líšiť v závislosti od geografických a časových faktorov, a preto je žiaduce zistiť informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, zvlášť pri liečbe závažných infekčných ochorení. V prípade potreby treba vyhľadať odborné poradenstvo, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcií otázná.

Nasledujúca tabuľka obsahuje zoznam patogénov zistených na základe klinických skúseností a terapeutických pokynov.

Bežne citlivé kmene

Grampozitívne aeróbné baktérie

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (iba kmene citlivé na meticilín)[#]

Staphylococcus species (iba kmene citlivé na meticilín) vrátane *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegatívne aeróbné baktérie

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróbné baktérie

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatívne anaeróbné baktérie

Skupina *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém

Grampozitívne aeróbné baktérie

Enterococcus faecium^{*}

Gramnegatívne aeróbné baktérie

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Gramnegatívne aeróbné baktérie

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella species

Iné mikroorganizmy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Kmene vykazujúce prirodzenú intermediárnu citlivosť

Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín rezistentné na meropeném

* Pomer rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viac krajinách EÚ

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Priemerný polčas v plazme u zdravých jedincov je približne 1 hodina, priemerný distribučný objem je približne 0,25 l/kg (11-27 l) a priemerný klírens je 287 ml/min v prípade 250 mg s poklesom na 205 ml/min pri 2 g. Dávkami 500, 1000 a 2000 mg pri infúznom podaní v priebehu 30 minút sa dosiahnu hodnoty C_{max} približne 23, 49 a 115 $\mu\text{g/ml}$, čo zodpovedá hodnotám AUC 39,3, 62,3 a 153 $\mu\text{g.h/ml}$. Hodnoty C_{max} po infúzii v priebehu 5 minút sú 52 a 112 $\mu\text{g/ml}$ po dávkach 500 a 1000 mg. Po dávkach opakovaných v 8-hodinových intervaloch jedincom s normálnou funkciou obličiek sa kumulácia meropenému nevyskytuje.

V štúdií s 12 pacientmi, ktorým sa podával meropeném 1000 mg v 8-hodinových intervaloch po chirurgickom zásahu z dôvodu intraabdominálnych infekcií boli C_{max} a polčas porovnateľné ako u zdravých jedincov, avšak sa zaznamenal vyšší distribučný objem 27 l.

Distribúcia

Priemerná väzba meropenému na plazmatické bielkoviny bola približne 2 % a nezávisela od koncentrácie v plazme. Po rýchlom podaní (5 minút alebo menej) je farmakokinetika biexponenciálna, čo je oveľa menej zreteľné po 30-minútovej infúzii. Meropeném dobre prechádza do jednotlivých telesných tekutín a tkanív: vrátane pľúc, bronchiálnych sekrétov, žlče, cerebrospinálnej tekutiny, gynekologických tkanív, kože, fascie, svalu a do peritoneálnych exsudátov.

Metabolizmus

Meropeném sa metabolizuje hydrolyzou beta-laktámového kruhu, vytvorením mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. V podmienkach *in vitro* meropeném vykazuje zníženú citlivosť voči hydrolyze ľudskou dehydropeptidázou-I (DHP-I) v porovnaní s imipenémom a podanie DHP-I inhibítora sa vôbec nevyžaduje.

Eliminácia

Meropeném sa primárne vylučuje nezmenený obličkami; približne 70 % (50-75 %) sa v nezmenenej forme vylúči v priebehu 12 hodín. Ďalších 28 % sa zachytáva v podobe mikrobiologicky neaktívneho metabolitu. Vylučovanie stolicou predstavuje približne iba 2 % dávky. Nameraný renálny klírens a vplyv probenecidu poukazujú na to, že meropeném prechádza tak glomerulárnou filtráciou ako aj tubulárnou sekréciou.

Porucha funkcie obličiek

Poškodenie funkcie obličiek spôsobuje zvýšenú AUC v plazme a dlhší polčas meropenému. AUC meropenému sa zvýšila 2,4-násobne u pacientov so stredne ťažkým poškodením renálnej funkcie (CrCl 33 - 74 ml/min), 5-násobne u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (CrCl 4 - 23 ml/min) a 10-násobne u hemodialyzovaných pacientov (CrCl <2 ml/min) v porovnaní so zdravými jedincami (CrCl > 80 ml/min). AUC mikrobiologicky neaktívnych metabolitov s otvoreným kruhom bola tiež výrazne zväčšená u pacientov s poškodenou funkciou obličiek. Úprava dávky sa odporúča u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Meropeném je odstrániteľný hemodialýzou s klírensom počas hemodialýzy približne 4-krát vyšším ako u anurických pacientov.

Porucha funkcie pečene

Skúšanie u pacientov s alkoholovou cirhózou nepoukazuje na žiadny vplyv ochorenia pečene na farmakokinetiku meropenému po opakovaných dávkach.

Dospelí pacienti

Pharmakokinetické skúšania uskutočnené u pacientov nepreukázali významné rozdiely vo farmakokinetike v porovnaní so zdravými jedincami s rovnakou funkciou obličiek. Populačný model

odvođený z údajov od 79 pacientov s intraabdominálnou infekciou alebo pneumóniou poukázal na závislosť stredného objemu od hmotnosti a klírensu od klírensu kreatinínu a veku.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika u detí s infekciou vo veku do 2 rokov a u detí od 2 do 12 rokov mala pri dávkach 10, 20 a 40 mg/kg hodnoty C_{max} približujúce sa hodnotám u dospelých po dávkach 500, 1000 a 2000 mg. Porovnanie poukázalo na zhodu vo farmakokinetike medzi dávkami a polčasmi celkovo podobnými u dospelých, s výnimkou najmladších subjektov (<6 mesiacov $t_{1/2}$ 1,6 h). Priemerné hodnoty klírensu meropenému boli 5,8 ml/min/kg (6-12 rokov), 6,2 ml/min/kg (2-5 rokov), 5,3 ml/min/kg (6-23 mesiacov) and 4,3 ml/min/kg (2-5 mesiacov). Približne 60 % dávky sa vylučuje močom v priebehu 12 hodín ako meropeném a ďalších

12 % ako metabolit. Koncentrácie meropenému v cerebrospinálnej tekutine u detí s meningitídou dosahujú približne 20 % súbežných hladín v plazme, hoci individuálne rozdiely sú významné.

Farmakokinetika meropenému u novorodencov, u ktorých sa vyžaduje antiinfekčná liečba, sa prejavila vyšším klírensom u novorodencov s vyšším chronologickým alebo gestačným vekom s celkovým priemerným polčasom 2,9 hodín. Simulácia Monte Carlo na základe populačného FK modelu ukázala, že dávkový režim s dávkou 20 mg/kg v 8-hodinových intervaloch sa dosiahol hodnotu 60 % $T > MIC$ pre *P. aeruginosa* u 95 % predčasne narodených a u 91 % riadne donosených novorodencov.

Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie u zdravých starších osôb (65-80 rokov) poukázali na zníženie klírensu v plazme, čo zodpovedalo zníženiu klírensu kreatinínu v súvislosti s vekom a menšiemu poklesu renálneho klírensu. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky s výnimkou stredne ťažkého až ťažkého poškodenia funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách preukázali, že meropeném je dobre tolerovaný obličkami. Histologický dôkaz renálneho tubulárneho poškodenia u myši a psov bol zistený len pri dávkach 2000 mg/kg a viac po jednorázovom podaní a u opíc pri 500 mg/kg počas 7-dňového skúšania.

Meropeném je všeobecne dobre tolerovaný centrálnym nervovým systémom. Účinky boli pozorované v skúšaní akútnej toxicity u hlodavcov v dávkach presahujúcich 1000 mg/kg.

LD_{50} pri intravenóznej dávke meropenému u hlodavcov je väčšia než 2000 mg/kg.

V štúdiách s opakovaným podávaním v trvaní do 6 mesiacov boli pozorované iba nepatrné účinky, vrátane malého poklesu počtu erytrocytov u psov.

V konvenčných testoch vykonaných u potkanov dávkami do 750 mg/kg a opíc dávkami do 360 mg/kg sa neprejavili žiadne mutagénne účinky a neboli zistené žiadne známky reprodukčnej toxicity vrátane teratogénneho potenciálu.

Pri dávke 500 mg/kg v predbežnej štúdiu u opíc bol pozorovaný zvýšený výskyt potratov.

Nebol zistený žiadny dôkaz zvýšenej citlivosti na meropeném u mladých zvierat v porovnaní s dospelými. Intravenózna lieková forma bola pri skúšaní na zvieratách dobre tolerovaná.

Jediný metabolit meropenému mal v štúdiách na zvieratách podobný profil toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodý uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po zriedení:

Zriedené roztoky na intravenóznou injekciu alebo infúziu sa majú použiť okamžite. Časový inerval medzi začiatkom zriedenia a ukončením podávania intravenózneho injekcie alebo infúzie nemá prekročiť jednu hodinu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pre teplotu do 30 °C.

Zriedené roztoky nezmrazujú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

674 mg prášku v 20 ml sklenenej liekovke typu 1 s uzáverom (sivá halobutylová gumová zátko s hliníkovou obrubou).

Liek sa dodáva v škatuliach obsahujúcich 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Injekcia

Meropeném používaný ako bolusová intravenózna injekcia sa má riediť so sterilnou vodou na injekciu

Infúzia

Na prípravu intravenózneho infúzie sa liekovky meropenému majú priamo riediť s 0,9% roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy.

Každá liekovka je určená iba na jednorázové použitie.

Pri príprave roztoku a podávaní sa majú dodržiavať bežné aseptické postupy.

Roztok je potrebné pred použitím pretrepať.

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[doplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

[doplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[doplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEA**

1. NÁZOV LIEKU

Meronem a súvisiace názvy (pozri Príloha I) 500 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

meropeném

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Každá injekčná liekovka obsahuje trihydrát meropenému zodpovedajúci 500 mg meropenému.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Bezvodý uhličitan sodný. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný alebo infúzny roztok.

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Intravenózne použitie.

Na jednorázové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A
DOHLĎADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pre teplotu do 30 °C.

Po zriedení: Zriedené roztoky na intravenóznú injekciu alebo infúziu sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom zriedenia a ukončením podávania intravenózneho roztoku alebo infúzie nemá prekročiť jednu hodinu.

Zriedené roztoky nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[doplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK (LIEKOVKA)**

1. NÁZOV LIEKU

Meropenem a súvisiace názvy 500 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

meropeném

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Trihydrát meropenému zodpovedá 500 mg meropenému.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Bezvodý uhličitan sodný. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný alebo infúzny roztok

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Intravenózne použitie.

Na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pre teplotu do 30 °C.

Po zriedení: Použite do jednej hodiny. Nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[doplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje]

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Meronem a súvisiace názvy 500 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

meropeném

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre .

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Meronem a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Meronem
3. Ako používať Meronem
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Meronem
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE MERONEM A NA ČO SA POUŽÍVA

Meronem patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú karbapenémové antibiotiká. Spôsobuje usmrtenie baktérií, ktoré môžu spôsobovať závažné infekcie.

- Infekcie postihujúce pľúca (pneumónia)
- Infekcie pľúc a priedušiek u pacientov trpiacich na cystickú fibrózu
- Komplikované infekcie močových ciest
- Komplikované infekcie brucha
- Infekcie, ktoré môžete dostať počas alebo po pôrode
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- Akútne bakteriálne infekcie mozgu (menigitída)

Meronem sa môže používať na liečbu neutropenických pacientov s horúčkou, ktorá je pravdepodobne vyvolaná bakteriálnou infekciou.

2. SKÔR AKO UŽIJETE MERONEM

Nepoužívajte Meronem

- Keď ste alergický (precitlivý) na meropeném alebo ktorúkoľvek zložku Meronemu (uvedené v časti 6 Ďalšie informácie).
- Keď ste alergický (precitlivý) na iné antibiotiká ako sú penicilíny, cefalosporíny alebo karbapenémy ako je meropeném, na ktorý môžete byť tiež alergický.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Meronemu

Pred používaním Meronem sa poraďte so svojím lekárom:

- Ak máte akékoľvek ďalšie zdravotné problémy, akými sú napr. problémy s pečňou alebo obličkami.
- Ak ste po užívaní iných antibiotík zaznamenali závažné hnačky.

Môže sa u Vás vyskytnúť pozitívny test (Coombsov test), ktorý indikuje prítomnosť protilátok, ktoré môžu zničiť Vaše červené krvinky. Váš lekár sa s Vami o tom porozpráva.

Ak si nie ste istý, či sa Vás niečo z vyššie uvedeného týka, skôr ako užijete Meronem, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a liekov rastlinného pôvodu, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi. Je to potrebné z dôvodu, že Meronem môže ovplyvňovať účinok niektorých liekov a niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Meronemu.

Predovšetkým, oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:

- Probenecid (používaný na liečbu dny).
- Valproát sodný (používaný na liečbu epilepsie). Meronem sa nemá používať, pretože môže znížiť účinok valproátu sodného.

Tehotenstvo a dojčenie

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť pred užívaním meropenému. Je výhodnejšie predísť používaniu meropenému počas tehotenstva. Váš lekár rozhodne, či máte používať Meronem.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, že dojčíte alebo budete dojčiť počas užívania meropenému. Malé množstvo lieku sa vylučuje do materského mlieka a môže ovplyvniť dieťa. Preto Váš lekár rozhodne, či máte užívať Meronem pokiaľ dojčíte.

Skôr ako začnete používať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Meronemu

Meronem obsahuje sodík.

Tento liek obsahuje približne 2,0 mEq sodíka na 500 mg dávky čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov s kontrolovanou sodíkovou diétou.

Ak máte stav, ktorý si vyžaduje sledovanie Vášho príjmu sodíka, povedzte to Vášmu lekárovi.

3. AKO POUŽÍVAŤ MERONEM

Dospelí

- Dávka závisí od druhu infekcie, ktorú máte, od miesta vo Vašom tele, ktoré je postihnuté infekciou a od stupňa závažnosti infekcie. O veľkosti dávky, ktorú potrebujete, rozhoduje Váš lekár.
- Dávka pre dospelých je obvykle v rozmedzí 500 mg (milligramov) až 2 g (gramy). Zvyčajne dostanete dávku v 8-hodinových intervaloch. Avšak môžete dostať dávku menej často, keď Vaše obličky nepracujú veľmi dobre.

Deti a mladiství

Dávka pre deti od 3 mesiacov do 12 rokov veku sa určuje podľa veku a hmotnosti dieťaťa. Obvyklá dávka predstavuje 10 mg až 40 mg Meronemu na každý kilogram (kg) hmotnosti dieťaťa. Podáva sa

zvyčajne každých 8 hodín. Deťom s hmotnosťou vyššou ako 50 kg sa podáva rovnaká dávka ako dospelým.

- Meronem sa Vám bude podávať formou injekcie alebo infúzie do žily.
- Obvykle Vám Meronem bude podávať Váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Niektorí pacienti, rodičia a ošetrovatelia sú však vyškolení na podávanie Meronemu v domácich podmienkach. Pokyny pre takýto prípad sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov (v časti s názvom “ Pokyny na podávanie Meronemu sebe alebo niekomu inému v domácich podmienkach”). Vždy používajte Meronem tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, opýtajte sa ho.
- Vaša injekcia sa nemá miešať alebo pridávať k roztokom, ktoré obsahujú iné lieky.
- Injekčné podanie môže trvať približne 5 min alebo môže byť v rozmedzí 15 až 30 min. Váš lekár Vám povie, ako si podávať Meronem.
- Injekcie sa Vám majú podávať každý deň obvykle v rovnakom čase.

Ak sa použije väčšie množstvo Meronemu, ako máte

Ak náhodne použijete väčšiu dávku, ako je Vaša predpísaná dávka, ihneď sa skontaktujte so svojim lekárom alebo s najbližšou nemocnicou.

Ak zabudnete na podanie Meronemu

Ak vynecháte podanie injekcie, mali by ste ju dostať v čo najkratšom čase. Ak to však zistíte takmer v čase podania nasledujúcej injekcie, premeškané injekčné podanie vynechajte.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve injekcie naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete s podávaním Meronemu

Neprestaňte s podávaním Meronemu, pokiaľ to nenariadi Váš lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Rovnako ako všetky lieky, aj Meronem môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Výskyt možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaný na základe nasledujúcich pravidiel:

veľmi časté (postihnú viac než 1 používateľa z 10)

časté (postihnú 1 až 10 používateľov zo 100)

menej časté (postihnú 1 až 10 používateľov z 1000)

zriedkavé (postihnú 1 až 10 používateľov z 10 000)

veľmi zriedkavé (postihnú menej než 1 používateľa z 10 000)

neznáme (výskyt nie je známy z dostupných údajov ale sú zriedkavé alebo veľmi zriedkavé)

Ťažké alergické reakcie

Ak zaznamenáte ťažkú alergickú reakciu, **prestaňte s podávaním Meronemu a ihneď navštívte lekára**. Môžete potrebovať bezodkladné lekárske ošetrovanie. Príznaky môžu zahŕňať nasledovné náhle vzniknuté prejavy:

- Výsev vyrážok, svrbenie alebo žihľavka na koži.
- Opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela.
- Namáhavé dýchanie, dýchavičnosť alebo problémy s dýchaním.

Poškodenie červených krviniek (neznáme)

Príznaky zahŕňajú:

- Dýchavičnosť, keď to neočakávate.
- Červené alebo hnedé zafarbenie moču.

Ak zaznamenáte ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, **ihneď navštívte lekára**.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Časté

- Abdominálna (žalúdok) bolesť.
- Pocit nevoľnosti (nauzea).
- Pocit slabosti (vracanie).
- Hnačka.
- Bolesť hlavy.
- Kožná vyrážka, svrbivá koža.
- Bolesť a zápal.
- Zvýšený počet krvných doštičiek (zistený zo vzorky krvi).
- Zmeny v krvných testoch, vrátane testov poukazujúcich na funkciu pečene.

Menej časté

- Zmeny v zložení krvi. Tieto zahŕňajú znížené počty krvných doštičiek (čo môže spôsobovať náchylnosť ku krvným podliatinám), zvýšenie počtu niektorých bielych krviniek, zníženie počtu iných bielych krviniek a zvýšenie množstva substancie pod názvom "bilirubín". Váš lekár Vám z času na čas bude robiť krvné testy.
- Pocit trpnutia (pichania špendlíkom alebo ihlou).
- Infekcie v ústach alebo v pošve, ktoré sú spôsobené plesňami (kandidóza).

Zriedkavé

- Krče (záchvaty).

Ďalšie možné vedľajšie účinky s neznámym výskytom

- Zápal čreva s hnačkou.
- Zapálené žily po injekčnom podaní Meronemu.
- Iné zmeny v krvi. Príznaky zahŕňajú časté infekcie, vysokú horúčku a bolesť hrdla. Váš lekár Vám z času na čas môže robiť krvné testy.
- Náhle objavenie sa výsevu vyrážkami alebo pľuzgierov alebo olupovania kože. Toto môže súvisieť s vysokou horúčkou a bolesťou kĺbov.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

5. AKO UCHOVÁVAŤ MERONEM

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Meronem po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Uchovávajúte pre teplotu do 30 °C.

Po zriedení: Zriedené roztoky na intravenóznou injekciu alebo infúziu sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom zriedenia a ukončením podávania intravenózneho injekcie alebo infúzie nemá prekročiť jednu hodinu.

Zriedený roztok nezmrazujte.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikára ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Meronem obsahuje

- Liečivom je meropeném. Každá liekovka obsahuje trihydrát meropenému, ktorý zodpovedá 500 mg meropenému.
- Ďalšou zložkou je bezvodý uhličitan sodný.

Ako vyzerá Meronem a obsah balenia

- Meronem je biely až svetložltý prášok na roztok na injekciu alebo infúziu v injekčnej liekovke. Jedno balenie obsahuje 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Príloha I – doplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko: Otpinem

Belgicko: Meronem IV

Bulharsko: Meronem

Cyprus: MERONEM

Česká republika: MERONEM

Dánsko: MERONEM

Estónsko: Meronem

Fínsko: Meronem

Francúzsko: MERONEM

Nemecko: Meronem

Grécko: Meronem

Maďarsko: Meronem

Island: Meronem

Írsko: Meronem IV

Taliansko: MERREM

Lotyšsko: Meronem

Litva: Meronem IV

Luxembursko: Meronem IV

Malta: Meronem IV

Holandsko: Meronem i.v.

Nórsko: Meronem

Poľsko: Meronem

Portugalsko: Meronem

Rumunsko: Meronem i.v.

Slovenská republika: Meronem 500 mg i.v.

Slovinsko: Meronem

Španielsko: Meronem I.V.

Švédsko: Meronem

Veľká Británia: Meronem IV

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

[doplnené národne]

Odporúčanie/medicínska osveta

Antibiotiká sa používajú na liečbu infekcií spôsobených baktériami. Nemajú účinok na infekcie spôsobené vírusmi.

Niekedy infekcia spôsobená baktériami nereaguje na liečbu antibiotikami. Jedným z viacerých dôvodov je to, že baktérie zapríčiňujúce infekciu sú rezistentné na antibiotikum, ktoré používate. To znamená, že môžu prežívať a dokonca zmnožiť sa i napriek užívaniu antibiotika.

Baktérie sa môžu stať rezistentné z viacerých dôvodov. Starostlivé používanie antibiotík môže pomôcť znižovať šancu baktérie stať sa na ne rezistentnou.

Ak Vám lekár predpíše liečbu antibiotikom, tak je určené na liečbu iba Vášho súčasného ochorenia. Venovanie pozornosti nasledujúcim odporúčaniam pomôže predísť vznikajúcej rezistencii baktérií, ktoré môžu zastaviť účinok antibiotika.

1. Je veľmi dôležité, aby ste antibiotikum užívali v správnej dávke, v stanovený čas a správny počet dní. Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov a ak niečomu nerozumiete, opýtajte sa lekára alebo lekárnika.
2. Neužívajte antibiotika, ak neboli predpísané osobitne pre Vás a užívajte ich na liečbu infekcie, pre ktorú Vám boli predpísané.
3. Neužívajte antibiotika, ktoré boli predpísané pre iných pacientov, dokonca aj keď majú podobnú infekciu.
4. Nedávajte antibiotika iným ľuďom, keď boli predpísané pre Vás.
5. Ak máte antibiotika, ktoré Vám ostali po ukončení liečby, ktorú Vám predpísal Váš lekár, opýtajte sa v lekárni na ich vhodné znehodnotenie.

[doplnené národne]

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na podávanie Meronemu sebe alebo niekomu inému v domácich podmienkach

Niektorí pacienti, rodičia a ošetrovatelia sú vyškolení na podávanie Meronemu v domácich podmienkach.

Upozornenie – tento liek máte sebe alebo niekomu inému v domácich podmienkach podávať len po predchádzajúcom zaškolení lekárom alebo zdravotnou sestrou.

- Liek sa musí zmiešať s ďalšou tekutinou (riediacim roztokom). Váš lekár Vás oboznámi, koľko riediaceho roztoku máte použiť.
- Liek použite hneď po jeho príprave. Liek nezmrazujte.

Ako pripraviť tento liek

1. Umyte si ruky a dôkladne ich vysušte. Pripravte si čistú pracovnú plochu.
2. Vyberte fľaštičku (liekovku) Meronemu z obalu. Prekontrolujte liekovku a dátum expirácie. Presvedčte sa, že je liekovka nedotknutá a neporušená.
3. Odstráňte farebný kryt a šedú gumovú zátku očistite potretím alkoholovým tampónom. Nechajte gumovú zátku vysušiť.

- Na hrot novej sterilnej striekačky nasadíte novú sterilnú ihlu, bez toho, aby ste sa dotkli koncov.
- Natiahnite do striekačky odporúčané množstvo sterilnej “vody na injekciu”. Množstvo tekutiny, ktoré potrebujete, je uvedené v tabuľke nižšie:

Dávka Meronemu	Množstvo “vody na injekciu” potrebné na riedenie
500 mg (milligramov)	10 ml (mililitrov)
1 g (gram)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

- Uvedomte si, prosím:** Ak je Vaša predpísaná dávka väčšia ako 1 g, bude potrebné, aby ste použili viac ako 1 liekovku Meronemu. Potom môžete natiahnuť tekutinu z liekoviek do jednej striekačky.
- Prepichnete ihlou striekačky stred šedej gumovej zátky a vstreknite odporúčané množstvo vody na injekciu do liekovky alebo liekoviek s Meronemom.
 - Vytiahnite ihlu z liekovky a dôkladne pretrepávajte liekovku približne 5 sekúnd, alebo kým sa prášok nerozpustí. Opäť očistite šedú gumovú zátku novým tampónom s alkoholom a nechajte ju vysušiť.
 - Piestom striekačky úplne zatlačeným do striekačky ihlou opäť prepichnete šedú gumovú zátku. Rukami musíte pridržiavať striekačku aj liekovku a liekovku otočte hore dnom.
 - Udržiavaním konca ihly v tekutine, potiahnite piest a všetku tekutinu z liekovky natiahnite do striekačky.
 - Vytiahnite striekačku s ihlou z liekovky a prázdnu liekovku postavte na bezpečné miesto.
 - Podržte striekačku vo zvislej polohe, s ihlou smerujúcou nahor. Poklepte po striekačke, aby všetky vzduchové bubliny v tekutine vystúpili do hornej časti striekačky, blízko ihly.
 - Pomaly zatlačte na piest, aby ste zo striekačky odstránili všetok vzduch.
 - Ak si podávate Meronem v domácom prostredí, znehodnoťte ihly a infúzne sety, ktoré ste použili vhodným spôsobom. Ak lekár rozhodne o ukončení Vašej liečby, znehodnoťte nepoužitý Meronem vhodným spôsobom.

Podávanie injekcie

Tento liek môžete podávať cez krátku kanylu alebo venflon kanylu, alebo cez injekčný port alebo centrálny žilový katéter (kavál).

Podávanie Meronemu cez krátku kanylu alebo venflon kanylu

- Vytiahnite ihlu zo striekačky a opatrne sa jej zbavte vložением do nádoby na použité ihly a striekačky.
- Potrite koncovku krátkej kanyly alebo venflon kanyly alkoholovým tampónom a nechajte ju vysušiť. Otvorte viečko na Vašej kanyle a pripojte k nej striekačku.
- Pomaly stláčajte piest striekačky, aby rovnomerný prívod antibiotika trval približne 5 min.
- Akonáhle sa podávanie antibiotika skončilo a striekačka je prázdna, vytiahnite ju z kanyly a prepláchnite ju podľa pokynov svojho lekára alebo zdravotnej sestry.
- Uzavrite viečko na Vašej kanyle a striekačky sa opatrne zbavte vložением do nádoby na použité ihly a striekačky.

Podávanie Meronemy cez injekčný port alebo centrálny žilový katéter (kavál)

1. Otvorte viečko portu alebo katétra, koncovku potrite alkoholovým tampónom a nechajte vysušiť.
2. Pripojte striekačku a pomaly stláčajte piest striekačky, aby rovnomerný prívod antibiotika trval približne 5 minút.
3. Akonáhle sa podávanie antibiotika skončilo a striekačka je prázdna, vytiahnite ju z kanyly a prepláchnite ju podľa pokynov svojho lekára alebo zdravotnej sestry.
4. Na centrálny žilový katéter nasadzte nové čisté viečko a striekačky sa opatrne zbavte vložením do nádoby na použité ihly a striekačky.

PRÍLOHA IV
PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Príslušné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držiteľia rozhodnutia o registrácii splnili tieto podmienky:

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa zaväzuje vykonať niekoľko krokov týkajúcich sa kvality účinnej látky lieku a lieku a predložiť údaje uvedené v liste o záväzku v rámci danej časovej lehoty. V prípade, že bude na základe údajov potrebná zmena, žiadosť o zmenu bude predložená referenčnému členskému štátu.