

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Avstrija	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20ml
Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Avstrija	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g /30ml
Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgija	Meronem IV 500mg	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgija	Meronem IV 1g	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Bolgarija	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Bolgarija	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Ciper	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	MERONEM	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
Ciper	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	MERONEM	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Češka republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	MERONEM	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Češka republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	MERONEM	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	MERONEM	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	MERONEM	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Estonija	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velika Britanija	Meronem	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/10 ml
Estonija	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velika Britanija	Meronem	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/20 ml

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finska	Meronem 500mg	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finska	Meronem 1g	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Francija	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francija	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Francija	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cédex Francija	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Nemčija	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Nemčija	Meronem 500 mg	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/10 ml 5 mg/ ml
Nemčija	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Nemčija	Meronem 1000 mg	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/20 ml 5 mg/ ml

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Grčija	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grčija	Meronem	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Grčija	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grčija	Meronem	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Madžarska	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Madžarska	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Madžarska	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Madžarska	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Islandija	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Velika Britanija	Meronem 500 mg stungulyfs-/ innrennslisstofn, lausn.	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Islandija	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Velika Britanija	Meronem 1 g stungulyfs- /innrennslisstofn, lausn.	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Irska	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Irska	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Prašek in topilo za raztopino za injiciranje	Intramuskularna uporaba	500 mg/2 ml (se ne trži)
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	250 mg/5 ml (se ne trži)

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Prašek in topilo za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/10 ml (se ne trži)
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Prašek in topilo za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/20 ml (se ne trži)
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 250 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	250 mg	Prašek in topilo za raztopino za infundiranje	Intravenska uporaba	250 mg/100 ml (se ne trži)
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 500 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	500 mg	Prašek in topilo za raztopino za infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/100 ml (se ne trži)
Italija	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italija	MERREM 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione	1 g	Prašek in topilo za raztopino za infundiranje	Intravenska uporaba	1 g/100 ml (se ne trži)
Latvija	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Merone 500mg	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Latvija	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem 1g	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Litva	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem IV	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/10 ml
Litva	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem IV	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/20 ml
Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgija	Meronem IV 500mg	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgija	Meronem IV 1g	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Nizozemska	Meronem i.v.	250 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	V procesu ukinitve
Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Nizozemska	Meronem i.v.	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Nizozemska	Meronem i.v.	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Norveška	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norveška	Meronem	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Norveška	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norveška	Meronem	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Poljska	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
Poljska	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalska	Meronem	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna uporaba	500 mg/2 ml (se ne trži)
Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalska	Meronem	500mg	Prašek za raztopino za infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugalska	Meronem	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Romunija	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Romunija	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem i.v. 1g	1g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za</u> <u>promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u> <u>zdravila</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
Slovaška republika	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Slovenija	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velika Britanija	Meronem 500mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg
Slovenija	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Velika Britanija	Meronem 1g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1 g
Španija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Španija	Meronem I.V., 500	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Španija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Španija	Meronem I.V., 1000	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml
Švedska	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Švedska	Meronem	500 mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/10 ml za injiciranje ali različne koncentracije za infuzijo

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Švedska	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Švedska	Meronem	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/20 ml za injiciranje ali različne koncentracije za infuzijo
Velika Britanija	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem IV 500mg	500mg	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	500 mg/20 ml
Velika Britanija	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Velika Britanija	Meronem IV 1g	1 g	Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Intravenska uporaba	1g/30 ml

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA MERONEM IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Meropenem iz družine betalaktamskih protibakterijskih zdravil spada v razred karbapenemov ter ima širok spekter protibakterijskega delovanja *in vitro* proti grampozitivnim in gramnegativnim, aerobnim in anaerobnim povzročiteljem bolezni, vključno z družino bakterij *Enterobacteriaceae*, ki tvorijo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL) in kromosomsko AMpC betalaktamazo. Zdravilo zavira sintezo bakterijske stene tako kot drugi betalaktamski antibiotiki, vendar je odporno na razgrajevanje z betalaktamazami ali cefalosporinazami.

CHMP je ugotovil, da obseg tega postopka uskladitve povzetkov glavnih značilnosti zdravila zajema dve jakosti (500 mg in 1 g) edinstvene intravenske farmacevtske oblike.

CHMP je ovrednotil številna območja neskladnosti informacij glede zdravilne učinkovine meropenem in sprejel spremenjene informacije o zdravilu. Glavna področja uskladitve so bila:

- Vprašanja kakovosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil uskladitev 3. modula. Zdravilno učinkovino meropenem trihidrat proizvajata dva izdelovalca. Družba Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japonska) je originator, družba ACS Dobfar SpA (Milano, Italija) pa alternativni izdelovalec intermediata HECA in tudi čistega sterilnega meropenem trihidrata. Zadnji izdelovalec je odobren tudi v večini držav članic in je zato omenjen tudi v usklajeni dokumentaciji.

Predstavljene informacije odražajo trenutno odobrene informacije za družbi Dainippon Sumitomo Pharma in ACS Dobfar SpA ter vključujejo dodatne informacije in spremembe, do katerih je prišlo do tega datuma.

Informacije, ki so predložene v modulu o kakovosti zdravila in se navezujejo na stabilnost zdravil, so dopolnjene z najnovejšimi komercialnimi podatki, ki podpirajo rok uporabnosti 4 let, če so zdravila shranjena pri temperaturi do 30 °C.

Usklajena so bili tudi poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki se nanašajo na kakovostne vidike dokumentacije, še posebej poglavji 6.3 in 6.4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je zavezal, da bo predložil nadaljnje podatke v danem časovnem okviru, ki je opredeljen v jamčevalnem pismu z dne 23. julija 2009.

- Vprašanja varnosti in učinkovitosti

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Pljučnica, vključno z izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico in bolnišnično pridobljeno pljučnico

Klinični program, ki je bil predložen v času izvorne vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, je opisoval šest kliničnih študij pri približno 1 200 bolnikih, od katerih so jih približno 650 zdravili z zdravilno učinkovino meropenem. V te študije so vključili bolnike z okužbo spodnjih dihalnih poti, kar je bilo takrat primerno. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je priskrbel pregled povzročiteljev bolezni, ki so pomembni za bolnike z okužbo spodnjih dihalnih poti, vključno s povzetkom podatkov o minimalni inhibitorni koncentraciji (MIC) za običajne izolirane povzročitelje bolezni, ki povzročajo okužbe spodnjih dihalnih poti.

Čeprav je potrjeno, da vsi bolniki z izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico ne potrebujejo zdravljenja s karbapenemom, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ugovarjal omejitvi indikacije samo na hude primere, ker je resnost upoštevana že pri poti uporabe zdravila in drugih vidikih označevanja. CHMP je ob upoštevanju vseh informacij menil, da navedba izvenbolnišnično pridobljena pljučnica ni nujno potrebna, saj se ne pričakuje, da bo zdravstveni delavec uporabil intravensko zdravilo za zdravljenje blage izvenbolnišnično pridobljene pljučnice.

V nasprotju s tem lahko ob upoštevanju predvidenih povzročiteljev bolezni in morebitne resnosti teh okužb, zadnjih kliničnih študij, klinične prakse, trenutnega mikrobiološkega konteksta, mednarodnih in nacionalnih smernic ter dobre uporabe antibiotikov, meropenem upoštevamo kot primerno protibakterijsko zdravljenje bolnišnično pridobljene pljučnice. Čeprav sta bakteriologija bolnišnično pridobljene pljučnice in bakteriologija z ventilatorji povezane pljučnice podobni, sta resnost splošnega stanja bolnikov in izid zdravljenja dovolj različna, da učinkovitosti pri pljučnici, povezani z ventilatorji, ni mogoče ekstrapolirati iz učinkovitosti pri bolnišnično pridobljeni pljučnici. Poleg tega zdravilne učinkovine meropenem niso formalno ovrednotili v kliničnem preskusu za pljučnico, povezano z ventilatorji. Odbor CHMP je zaradi tega sprejel, da sta resnost splošnega stanja bolnikov in izid zdravljenja dovolj različna, da onemogočata ekstrapolacijo učinkovitosti pri pljučnici, povezani z ventilatorjem, iz učinkovitosti pri zunajbolnišnični pljučnici.

Odbor CHMP se je končno strinjal z naslednjo indikacijo:

Pljučnica, vključno z izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico in bolnišnično pridobljeno pljučnico

Poleg tega je treba dodati, da so premisleki glede pljučnice enaki za odrasle in za otroke. Kar se tiče pediatrične populacije, se CHMP strinja z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba omeniti „tri mesece“ kot spodnjo starostno mejo, vendar meni, da je treba ohraniti možnost zdravljenja otrok, mlajših od treh mesecev, vključno z novorojenčki.

Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi

Klinični program, ki je bil predložen v času izvorne vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, je opisoval eno klinično študijo pri 40 bolnikih, od katerih so jih 27 zdravili z zdravilno učinkovino meropenem. Podatki iz te in iz dodatne študije pri 122 bolnikih (od katerih jih je 70 prejelo meropenem v kombinaciji s tobramicinom), ki so jo izvedli od prve registracije zdravila, kažejo, da je meropenem učinkovit pri zdravljenju okužbe spodnjih dihalnih poti pri bolnikih s cistično fibrozo in da ima podobno učinkovitost kot cefazidim v obliki monoterapije ali v kombinaciji s tobramicinom. Predstavljen je bil tudi povzetek podatkov o MIC za splošne pljučne povzročitelje bolezni pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so jih izolirali iz dveh študij.

Družba AstraZeneca zaradi zadnjih podatkov o občutljivosti evropskih izolatov iz različnih programov nadzorovanja in zaradi kliničnih podatkov predlaga, da se bakteriji *P. aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* navede med vrstami, ki so morda odporne na meropenem. Čeprav obstajajo druga zdravila, ki so aktivna proti bakteriji *P. aeruginosa*, imajo specialisti na voljo raje več zdravil, s katerimi premagujejo težave zaradi začasnega zmanjšanja občutljivosti (tj. kolobarjenje z antibiotiki), alergij ali drugih intoleranc. Večina specialistov za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo priporoča uporabo kombinacije antibiotikov, vključno s kombinacijami, ki se jih daje intravensko, peroralno ali z inhaliranjem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravljal o dokazanih koristih z zdravilom Meronem, podatke o katerih so pridobili iz preizkušanj, iz nacionalne in mednarodne uporabe pri imenovanih bolnikih/sočutne uporabe in primerjalnih študij. Razprava se je navezovala tudi na alternativne terapije. Izboljšanje pljučne funkcije po akutni pljučni eksacerbaciji pri cistični fibrozi je pomembno za kakovost življenja in preživetje bolnika, ker je pljučna funkcija najboljši napovedni kazalnik umrljivosti. Zaradi tega je izboljšanje pljučne funkcije ključna korist, ki jo nudi zdravljenje z zdravilno učinkovino meropenem. Ustrezni podatki kliničnega preskusa za izvajanje robustnega ovrednotenja koristi so pri cistični fibrozi redki, vendar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kljub temu razpravljal o dveh nedavnih študijah, v katerih so ovrednotili meropenem v kombinaciji z

učinkovino tobramicin, pri tem pa ena od obeh študij ostaja eden od največjih preskusov pri cistični fibrozi. Izboljšanje pljučne funkcije je očitno tudi pri bolnikih s cistično fibrozo iz dveh programov sočutne uporabe, v katerih so bolnike zdravili z zdravilno učinkovino meropenem, o njiju pa je razpravljala tudi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Razpravljali so tudi o varnosti zdravila Meronem pri cistični fibrozi na podlagi podatkov, pridobljenih v preskušanjih, podatkov o nacionalni in mednarodni uporabi pri imenovanih bolnikih/sočutni uporabi ter primerjalnih študij med meropenemom in tobramicinom ali ceftazidimom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je preiskal tudi bazo podatkov varnosti bolnikov za primere z anamnezo cistične fibroze. Skupaj je odkril 484 dogodkov v 273 primerih, ki jih je povzel in o njih razpravljala. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni prejel nobenih poročil o neželenih učinkih, ki so povezani z inhaliranim meropenemom ali meropenemom, ki se pripravi z nebulatorjem. Imetnik dovoljenja za promet je na osnovi podatkov iz razprave zaključil, da je varnostni profil, o katerem so poročali pri populaciji bolnikov s cistično fibrozo, podoben varnostnem profilu, o katerem so poročali na splošno, in da bolniki učinkovino meropenem dobro prenašajo. Slabost in spremembe v testih funkcije jeter so med najpogostejšimi tveganji, po prekinitvi uporabe zdravila pa so reverzibilni.

Odbor CHMP je menil, da so argumenti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zadovoljivi, in se je strinjal, da je treba v poglavju z indikacijami posebej navesti cistično fibrozo, in sicer pod okužbami spodnjih dihalnih poti:

Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi

Glede pediatrične populacije se odbor CHMP strinja z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba navesti „tri mesece“ kot spodnjo starostno mejo, vendar meni, da je treba ohraniti možnost zdravljenja otrok, mlajših od treh mesecev, vključno z novorojenčki.

Zapletene okužbe sečil

Do zdaj je bilo izvedeno sedem študij, ki jih je sponzorirala družba AstraZeneca, v njih pa so proučevali okužbe sečil. Vse te študije (ena glavna in šest podpornih) so bile že predložene v izvorni vlogi za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom. V študijah družbe AstraZeneca so zapletene okužbe sečil povezali s strukturnimi in/ali funkcionalnimi nepravilnostmi, kot so hipertrofija prostate, hidronefroza, nevrogeni sečni mehur, vezikouretralni refluks, striktura, kalkulus, tumor, okužba zgornjih sečil ali prolaps, stalni urinski kateter ali sočasni urološki diagnostični ali kirurški poseg. Vključili so tudi povzetek podatkov o MIC.

Ustreznost karbapenemov, vključno z meropenemom, pri okužbi sečil je podprta s kliničnimi študijami in kliničnimi izkušnjami. Klinične smernice za zapletene okužbe sečil priporočajo uporabo penemov brez razlik med zdravili glede na učinkovitost in varnost. Zato je CHMP ob upoštevanju farmakološkega razreda penemov, trenutnega mikrobiološkega konteksta, klinične prakse in kliničnih priporočil, medicinskih potreb po penemu v nekaterih okoliščinah in dejstva, da se meropenem lahko uporablja samo za resne bakterijske okužbe, ki jih povzročajo patogeni ali se domneva, da so jih povzročili patogeni, odporni na druge betalaktame, a občutljivi za meropenem, menil, da je naslednja indikacija za meropenem v povzetku glavnih značilnosti zdravila sprejemljiva:

Zapletene okužbe sečil

Treba je upoštevati, da so premisleki glede zapletenih okužb sečil enaki tako za odrasle kot za otroke. Glede pediatrične populacije se je CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba navesti „tri mesece“ kot spodnjo starostno mejo, vendar je menil, da je treba ohraniti možnost zdravljenja otrok, mlajših od treh mesecev, vključno z novorojenčki.

Zapletene intraabdominalne okužbe

Klinični program, ki je bil predložen v času izvorne vloge za dovoljenje za promet z zdravilom, je opisoval 5 kliničnih študij pri približno 1 150 bolnikih z intraabdominalnimi okužbami, od katerih so jih približno 580 zdravili z zdravilno učinkovino meropenem. Od izvorne vloge za dovoljenje za promet z zdravilom so izvedli pet nadaljnjih kliničnih študij pri približno 650 bolnikih (podatki o številu bolnikov, zdravljenih z meropenemom, niso na voljo). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel tudi povzročitelje bolezni, ki so pomembni za intraabdominalne okužbe, vključno s povzetkom podatkov o MIC za splošne povzročitelje intraabdominalnih okužb, ki so jih izolirali iz kliničnih študij.

CHMP je ugotovil, da je predlagana indikacija za zapletene intraabdominalne okužbe skladna s klinično dokumentacijo in kliničnimi izkušnjami, pridobljenimi na tem področju. Zdravilo Meropenem se v terapevtskih smernicah omenja kot priporočeno zdravilo, indikacija „intraabdominalne okužbe“ pa je odobrena v vseh 29 evropskih državah. CHMP se je zato strinjal, da je za besedilo terapevtske indikacije primerna naslednja oblika:

Zapletene intraabdominalne okužbe

Premisleki glede intraabdominalnih okužb odraslih in otrok so enaki. Glede pediatrične populacije se je CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba navesti „tri mesece“ kot spodnjo starostno mejo, vendar je menil, da je treba ohraniti možnost zdravljenja otrok, mlajših od treh mesecev, vključno z novorojenčki.

Okužbe med porodom in po njem

Klinični program, ki je bil predložen v času izvorne vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, je opisoval eno klinično študijo pri približno 500 bolnicah s porodniškimi in ginekološkimi okužbami, od katerih so jih približno 250 zdravili z meropenemom. Podatki iz te študije so pokazali, da je zdravilo meropenem zelo učinkovito pri zdravljenju bakterijskih ginekoloških okužb. Klinična in bakteriološka učinkovitost meropenema v obliki monoterapije je bila podobna kombiniranemu zdravljenju s klindamicinom in gentamicinom. Predstavljen je povzetek podatkov o MIC za splošne ginekološke patogene, ki so jih izolirali iz klinične študije in so bili predstavljeni v izvorni vlogi za dovoljenje za promet z zdravilom.

Odbor CHMP je menil, da bi bilo napačno poudarjati določene podzvrsti ginekoloških okužb, saj je raven dokazovanja pri ginekoloških okužbah na splošno omejena, kar še posebej velja za primer temeljitega preiskovanja določenih podindikacij, kot sta epiziotomija in endometritis. Zaradi tega je CHMP menil, da je te podindikacije bolj primerno uvrstiti med splošne pogoje, tako da se je strinjal z naslednjo indikacijo:

Okužbe med porodom in po njem

Opazili so, da se je indikacija nanašala na odrasle in otroke, vendar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni podal nobenih priporočil za pediatrično odmerjanje, kar pa so vseeno sprejeli zaradi navedenih ginekoloških infekcij.

Zapletene okužbe kože in kožnih struktur

Klinični program, ki je bil predložen v času izvorne vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, je opisoval šest kliničnih študij pri približno 950 bolnikih z zapletenimi okužbami kože in kožnih struktur, od katerih so jih približno 470 zdravili z meropenemom. Od izvorne vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom so izvedli še dve dodatni klinični študiji pri približno 1 050 bolnikih, od katerih jih je približno 520 prejelo meropenem.

CHMP je menil, da klinična dokumentacija, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni veliko prispevala k ovrednotenju, saj študije vključujejo mešanico številnih kožnih

okužb brez tehtne dokumentacije o hudem celulitisu, ki niso zelo relevantne za peneme. Vendar pa je podpora za uporabo karbapenemov, vključno z meropenemom za zapletene okužbe kože in kožnih struktur, zdaj potrjena s kliničnimi izkušnjami. Zato je CHMP ob upoštevanju mikrobiološke aktivnosti penemov, trenutnega mikrobiološkega konteksta, klinične prakse, medicinskih potreb po penemu v nekaterih okoliščinah in dejstva, da se meropenem lahko uporablja samo za resne bakterijske okužbe, ki jih povzročajo patogeni ali se domneva, da so jih povzročili patogeni, odporni na druge betalaktame, a občutljivi za meropenem, menil, da je naslednja indikacija sprejemljiva:

Zapletene okužbe kože in kožnih tkiv

Ugotovili so, da so premisleki glede zapletenih okužb kože in kožnih struktur enaki za odrasle in za otroke. Glede pediatrične populacije se je CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba omeniti „tri mesece“ kot spodnjo starostno mejo, vendar je menil, da je treba ohraniti možnost zdravljenja otrok, mlajših od treh mesecev, vključno z novorojenčki.

Akutni bakterijski meningitis

Klinični program, ki je bil predložen v času izvorne vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, je opisoval štiri klinične študije pri približno 220 bolnikih z meningitisom, od katerih so jih približno 120 zdravili z meropenemom. Podatki iz teh študij so pokazali, da je bil meropenem učinkovit pri zdravljenju bakterijskega meningitisa in da je po učinkovitosti podoben cefotaksimu/ceftriaksonu. Podatki povzetka o MIC za splošne patogene meningitisa so izolirani iz kliničnih študij, predstavljenih v izvorni vlogi za odobritev dovoljenje za promet z zdravilom.

Študiji 3591IL/0065 in 3591IL/0022 sta vključevali samo pediatrične bolnike, študiji 3591IL/0020 in 3591IL/0021 pa sta vključevali pediatrične in odrasle bolnike. Primernost meropenema za zdravljenje akutnega bakterijskega meningitisa pri odraslih temelji na ovrednotenju pri odraslih, ki je omenjeno zgoraj, z dodatkom ekstrapolacije učinkovitosti iz veliko večje skupine otrok z meningitisom, ki so jo ravno tako ovrednotili. Ta ekstrapolacija se upošteva kot veljavna, ker sta patofiziologija meningitisa in njegova bakteriološka etiologija v bistvu enaki pri odraslih in otrocih ob poznavanju razmerja med odmerkom pri odraslih in otrocih (40 mg/kg pri otrocih je enakovredno 2 g enoti za odmerjanje pri odraslih).

Kljub nezadostnim priskrbljenim kliničnim podatkom se ne sme zanemariti ključnega interesa za to zdravilo, še posebej v primeru odpornih gramnegativnih sevov, ki tvorijo razširjeni spekter betalaktamaz. Uporaba meropenema pri meningitisu se zdaj obravnava kot podprta s kliničnimi izkušnjami in priznana v terapevtskih smernicah. Zato je CHMP ob upoštevanju mikrobiološke aktivnosti meropenema, trenutnega mikrobiološkega konteksta, klinične prakse, medicinskih potreb po penemu v nekaterih okoliščinah in dejstva, da se meropenem lahko uporablja samo za resne bakterijske okužbe, ki jih povzročajo patogeni ali se domneva, da so jih povzročili patogeni, odporni na druge betalaktame, a občutljivi za meropenem, menil, da je naslednja indikacija „akutni bakterijski meningitis“ sprejemljiva.

Glede pediatrične populacije, se je odbor CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba omeniti „tri mesece“ kot spodnjo starostno mejo, vendar je menil, da je treba ohraniti možnost zdravljenja otrok, mlajših od treh mesecev, vključno z novorojenčki. CHMP je menil, da je meropenem, čeprav je raven dokazovanja pri odraslih bolj omejena kot pri otrocih, primerna možnost tudi za zdravljenje primerov akutnega meningitisa pri odraslih.

Zaradi tega se je odbor CHMP strinjal z naslednjim besedilom:

Akutni bakterijski meningitis

Zdravljenje bolnikov s febrilno nevtropenijo

Klinični program, ki je bil predložen v času izvorne vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, je opisoval dve klinični študiji pri približno 470 bolnikih, od katerih so jih približno 230 zdravili z zdravilno učinkovino meropenem.

CHMP je navedel, da je indikacija nevtropenije trenutno odobrena v večini držav članic. Uporaba meropenema kot empiričnega zdravila za febrilno nevtropenijo je podprta s kliničnimi izkušnjami in priznana v terapevtskih smernicah. Zato je CHMP ob upoštevanju bakterij, ki so vključene v situacijo, trenutnega mikrobiološkega konteksta, klinične prakse, medicinskih potreb po penemu v nekaterih okoliščinah in dejstva, da se meropenem lahko uporablja samo za resne bakterijske okužbe, ki jih povzročajo patogeni ali se domneva, da so jih povzročili patogeni, odporni na druge betalaktame, a občutljivi za meropenem, menil, da je naslednja indikacija „zdravljenje febrilne nevtropenije“ sprejemljiva.

Ugotovili so, da so premisleki enaki za odrasle in za otroke. Glede pediatrične populacije, se je CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba omeniti „tri mesece“ kot spodnjo starostno mejo, vendar je menil, da je treba ohraniti možnost zdravljenja otrok, mlajših od treh mesecev, vključno z novorojenčki.

CHMP se je strinjal z naslednjo usklajeno indikacijo:

Zdravilo Meronem se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, za katero se domneva, da je posledica bakterijske okužbe

Iz idejnega vidika lahko kombinacije protibakterijskih zdravil iz različnih razredov zajamejo nepričakovane povzročitelje bolezni in večje število patogenov, odpornih na antibiotike, kot je *P. aeruginosa*, preprečujejo ali zmanjšajo antibiotično odpornost ter dosežejo boljše klinične in bakteriološke izide. S tem se lahko zmanjša tudi odpornost, in sicer z zmanjšanjem horizontalnega prenosa neprimerno zdravljenih okužb zaradi patogenov, odpornih na antibiotike. O uporabi meropenema v kombinacijskem zdravljenju morajo odločiti zdravstveni delavci, pri tem pa morajo upoštevati značilnosti posameznega bolnika, zdravljeno okužbo, prevladujočo lokalno bakterijsko floro in njihove profile občutljivosti za antibiotike.

Varnostni profil temelji zlasti na kliničnih preskušanjih monoterapije, število poročil po začetku trženja zdravila o neželenih učinkih pri bolnikih, ki so deležni zdravljenja z dvema zdraviloma, pa je majhno, zato teh podatkov ne bi bilo mogoče uporabiti.

CHMP je menil, da posebna izjava o kombinacijskih strategijah v povzetku glavnih značilnosti zdravila ni potrebna, saj klinično prakso določajo uradne smernice, ki so navedene v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila:

Upoštevati je treba uradne smernice za primerno uporabo protibakterijskih zdravil.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

CHMP je v povzetku uskladal odmerjanje zdravila za odrasle, mladostnike in otroke s telesno maso nad 50 kg, pri katerih se uporablja 500 mg ali 1 g zdravila (ki se daje vsakih 8 ur), ter za otroke od 3 mesecev do 11 let starosti in s telesno maso do 50 kg, pri katerih se uporablja odmerek od 10 do 20 mg/kg (ki se daje vsakih 8 ur) za naslednje indikacije:

- pljučnica, vključno z izvenbolnišnično pridobljeno pljučnico in bolnišnično pridobljeno pljučnico,
- zapletene okužbe sečil,
- zapletene intraabdominalne okužbe,
- okužba med porodom in po njem (samo za odrasle),
- zapletene okužbe kože in kožnih tkiv.

Za zgoraj naštetih indikacije je CHMP ob upoštevanju varnostnega profila zdravila menil, da se ne sme preseči odmerjanja, ki znaša 1 g za intravenski bolus pri odraslih in 20 mg/kg za intravenski bolus pri otrocih. CHMP se je strinjal z dodatkom spodnjega besedila v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila:

V podporo odmerka 2 g za intravenski bolus ali 40 mg/kg za ustrezni pediatrični bolus so na voljo omejeni podatki o varnosti

V primeru bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi se je CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom glede predloga za režim odmerjanja, ki vključuje odmerjanje 2 g vsakih 8 h pri odraslih, mladostnikih in otrocih s telesno maso nad 50 kg ter 40 mg/kg vsakih 8 h za otroke od 3 mesecev (in mlajših) do 11 let starosti s telesno maso do 50 kg, ker so pri zdravljenju okužb zaradi bakterij *Acinetobacter* ali *P. aeruginosa* izrecno potrebni večji odmerki. Nižjim odmerkom se je treba pri zdravljenju takih okužb izogibati zaradi tveganja za neoptimalne koncentracije.

Za indikacijo akutnega bakterijskega meningitisa se je CHMP strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede režima odmerjanja, v katerega so bili vključeni samo odmerki, večji od 2 g, ki jih je treba dajati vsakih 8 ur odraslim, mladostnikom in otrokom s telesno maso nad 50 kg. Za otroke od 3 mesecev (in mlajših) do 11 let starosti in s telesno maso do 50 kg, se je Odbor strinjal z odmerkom 40 mg/kg, ki se daje vsakih 8 ur.

Menil je, da za vse indikacije pri bolnikih s poslabšanim delovanjem jeter in za starostnike z normalno jetrno funkcijo ali vrednostmi kreatininskega očistka nad 50 ml/min, ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerka. Glede načina uporabe pri starejših osebah, je CHMP menil, da starost nad 65 let sama po sebi ne vpliva na dajanje zdravila, razen če nista klinično stanje in ledvična funkcija bolnika znatno spremenjena.

O urniku odmerjanja za odrasle s poslabšano ledvično funkcijo, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da prilagajanje zgornje meje odmerka iz 1 g na 2 g ni bilo raziskano, vendar se v klinični praksi pogosto uporablja.

Priporočilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede dajanja, ki traja dlje od 15 do 30 minut, temelji na priporočilih o odmerku, ki se uporabljajo v študijah učinkovitosti v podporo registraciji meropenema.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

CHMP se je strinjal, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom doda naslednje informacije v poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki se navezujejo na prekomerno občutljivost za katera koli druga karbapenemska protibakterijska zdravila in na hudo preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda reakcija kože) za katero koli drugo vrsto betalaktamskih protibakterijskih sredstev (npr. penicilini ali cefalosporini).

Preobčutljivost za katero koli drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.
Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, hude kožne reakcije) za katero koli drugo vrsto betalaktamskih protibakterijskih zdravil (npr. penicilinov ali cefalosporinov).

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in varnostni ukrepi

CHMP je ugotovil, da je varnostni profil meropenema dobro znan in da je preobčutljivost, vključno z resnimi reakcijami, značilna za razred karbapenemov. Odbor je ob upoštevanju tega pregledal poglavje 4.4 in vnesel dopolnila odstavkov, ki se navezujejo na preobčutljivost in prebavni sistem.

CHMP je predlagal, da se informacije o konvulzijah in jetrnih reakcijah ohranijo, ker taka navedba zagotavlja, da bodo zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo, opozorjeni na potrebo po previdni uporabi meropenema in bodo upoštevale oba neželena učinka.

CHMP je menil, da informacije, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, niso zadostne in niso dovolj prepričljive, da bi omogočile odpravo spremljanja zdravljenja zaradi jetrne toksičnosti.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in ostale oblike interakcij

Odbor CHMP je menil, da se ob upoštevanju omejenega povečanja za sočasno dajanje probenecida in meropenema ne pričakuje kliničnih posledic. CHMP se je strinjal, da se je treba med zdravljenjem z zdravilom Meronem izogibati valprojski kislini. CHMP je nazadnje glede na morebitno medsebojno delovanje z antikoagulantmi ohranil svoje stališče, da se lahko učinki peroralnih antikoagulantov povečajo s sočasno uporabo antibiotikov.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

CHMP se je strinjal s posodobljenim usklajenim besedilom, ki je bilo predlagano za poglavje 4.6. Nosečnost in dojenje, usklajeno s „Smernicami o oceni tveganja zdravil za človeško reprodukcijo in dojenje (EMA/CHMP/203927/2005, julij 2008)“.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Za zdravilo Meronem ni podatkov, vendar se ne pričakuje, da bo vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

CHMP se je strinjal predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Poglavje 4.8 – Neželene učinki

CHMP je ugotovil, da podatki iz študij ali pregledov, ki jih je priskrbel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, navajajo nekaj primerov kolvuzij pri uporabi meropenema. Ker ta reakcija velja za pomembno za razred karbapenemov in ker je omenjena v poglavju 4.4. povzetkov glavnih značilnosti zdravila za druge karbapeneme, se je CHMP strinjal z naslednjo izjavo v poglavju 4.4. povzetka glavnih značilnosti za zdravilo Meronem:

Obstajajo redka poročila o napadih med zdravljenjem s karbapenemi, vključno z meropenemom (glejte poglavje 4.8).

Zaradi tega se je CHMP strinjal, da je treba neželena učinka „povečana koncentracija kreatinina v krvi“ in „zvišane ravni sečnine v krvi“ vključiti v usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila za Meronem kot „občasna neželena učinka“.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

CHMP se je strinjal, da je namerno preveliko odmerjanje zdravila Meronem malo verjetno, čeprav lahko pride do nenamerne prevelikega odmerjanja še posebej pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic. Pri posameznikih z normalno ledvično funkcijo poteka izločanje hitro prek ledvic. S hemodializo se odstrani zdravilo Meronem in njegov presnovek.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

CHMP je navedel, da države EU ne menijo, da so poleg prelomnih točk testiranja občutljivosti za protimakrobna zdravila (EUCAST) potrebne tudi prelomne točke Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI). CHMP je zato enoglasno menil, da se prelomne točke CLSI prenehajo uporabljati, takoj ko bodo na voljo prelomne točke EUCAST. Zaradi tega je bil črtan odstavek, ki se je nanašal na

CLSI, v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki je usklajen v EU, pa so ohranjene samo informacije, ki se nanašajo na EUCAST.

Popravke so vnesli tudi v tabelo protibakterijskega spektra.

Na koncu sta bili pregledani in popravljeni navedbi „Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost pomeni težavo“ in „Naravno odporni organizmi“.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki se navezuje na to poglavje, in ga ocenil kot sprejemljivega. Še posebej dobro je sprejel podpoglavje, ki se nanaša na nedonošenčke. Odbor CHMP je sprejel usklajeno besedilo za to poglavje.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

CHMP je menil, da ima meropenem relativno nizko akutno toksičnost kljub opaženim učinkom na ledvice pri miših pri odmerku 2 200 mg/kg, pri psih pri odmerku 2 000 mg/kg in pri opicah pri odmerku 500 mg/kg. CHMP se je strinjal z dodatnimi spremembami tega poglavja v povzetku glavnih značilnosti zdravila z omembo učinkov na ledvice miši, psov in opic.

Poglavju 5.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile dodane tudi spremembe, ki omenjajo učinke na osrednji živčni sistem glodalcev.

Poglavje 6.1 – Seznam pomožnih snovi

CHMP se je na osnovi predloženih podatkov o kakovosti strinjal, da je brezvodni natrijev karbonat edina sestavina zdravila brez zdravilnih učinkov. Sestavina se doda za pomoč pri raztapljanju zdravila, kar se doseže s povečanjem pH raztopine nad vrednost pKa karboksilne skupine meropenema.

Poglavje 6.2 – Inkompatibilnosti

CHMP se je na osnovi predloženih podatkov o kakovosti strinjal, da se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili z izjemo tistih, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Poglavje 6.3 – Rok uporabnosti

Podatki, predloženi v modulu o kakovosti, ki zadeva stabilnost izdelkov, so dopolnjeni z najnovejšimi komercialnimi podatki, ki podpirajo rok uporabnosti 4 let, če se zdravila shranjuje na temperaturi do 30 °C. CHMP se je strinjal, da je treba rekonstituirane raztopine uporabiti takoj, zlasti zaradi zelo hitrega razkrajanja 5-odstotne glukoze. Zaradi tega poglavje 6.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila navaja, da je treba rekonstituirane raztopine uporabiti v 1 uri (to zajema pripravo rekonstituirane raztopine in trajanje intravenskega injiciranja ali infundiranja rekonstituirane raztopine).

Poglavje 6.4 – Posebna navodila za shranjevanje

Na temelju predloženih podatkov o kakovosti je CHMP zaključil, da se zdravilo ne sme shranjevati pri temperaturi nad 30 °C in da se rekonstituirana raztopina ne sme zamrzovati.

Poglavje 6.5 – Vrsta ovojnine in vsebina

Na temelju predloženih podatkov o kakovosti je CHMP pregledal besedilo tega poglavja in izjavil, da je zdravilo dostavljeno v velikostih pakiranja od 1 do 10 vial in ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Poglavje 6.6 – Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila in ravnanje z njim

Na temelju predloženih podatkov o kakovosti je CHMP zaključil, da je treba meropenem za bolusne intravenske injekcije konstituirati s sterilno vodo za injekcije in da se lahko viala meropenema za intravensko infuzijo konstituirajo neposredno z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno raztopino glukoze za infundiranje.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- obseg napotitvenega postopka je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo,

- povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, je bil ocenjen na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj(a) za promet z zdravilom Meronem in z njim povezanih imen (glejte dodatek I), katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III. Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom so navedeni v Dodatku IV.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Opomba: Ta povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), označevanje in navodilo za uporabo so različice, veljavne ob izdaji odločbe Komisije.

Po odločbi Komisije bodo pristojni organi držav članic, v povezavi z referenčno državo članico posodobili podatke o zdravilu, kot je potrebno. Zato ta SmPC, označevanje in navodilo za uporabo mogoče potem ne bodo več predstavljali veljavnega besedila.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Meronem in povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Meronem in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meronem in povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.

Meronem in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 g

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 1 g brezvodnega meropenema.

Pomožne snovi:

Ena viala s 500 mg vsebuje 104 mg natrijevega karbonata, kar ustreza približno 2,0 mEq (približno 45 mg) natrija.

Ena viala z 1 g vsebuje 208 mg natrijevega karbonata, kar ustreza približno 4,0 mEq (približno 90 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel do svetlo rumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Meronem je pri odraslih in otrocih, starejših od 3 mesecev, indiciran za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- pljučnice, vključno s pljučnico, dobljeno v domačem okolju, in pljučnico, dobljeno v bolnišnici,
- bronhopulmonalnih okužb pri cistični fibrozi,
- zapletenih okužb sečil,
- zapletenih intraabdominalnih okužb,
- intraportalnih in postpartalnih okužb,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv,
- akutnega bakterijskega meningitisa.

Meropenem se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Spodnja preglednica prikazuje splošna priporočila za odmerjanje.

Pri določanju odmerka meropenema in trajanja zdravljenja je treba upoštevati vrsto okužbe, njeno izrazitost in klinični odziv.

Za zdravljenje nekaterih okužb, npr. v bolnišnici dobljenih okužb s *Pseudomonas aeruginosa* ali *Acinetobacter* spp., je lahko za odrasle in mladostnike posebno primeren odmerek do 2 g trikrat na dan in za otroke odmerek do 40 mg/kg trikrat na dan.

Pri odmerjanju za zdravljenje bolnikov z insuficienco ledvic (glejte spodaj) je treba upoštevati dodatne vidike.

Odrasli in mladostniki

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na 8 ur
Pljučnica, vključno s pljučnico, dobljeno v domačem okolju, in pljučnico, dobljeno v bolnišnici	500 mg ali 1 g
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	2 g
Zapletene okužbe sečil	500 mg ali 1 g
Zapletene intraabdominalne okužbe	500 mg ali 1 g
Intraportalne in postpartalne okužbe	500 mg ali 1 g
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg ali 1 g
Akutni bakterijski meningitis	2 g
Zdravljenje febrilnih nevtropeničnih bolnikov	1 g

Meropenem se po navadi daje v intravenski infuziji, ki traja približno 15 do 30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6).

Druga možnost za dajanje odmerkov do 1 g je intravensko bolusno injiciranje, ki traja približno 5 minut. Malo je podatkov o varnosti, ki podpirajo dajanje 2-g odmerka v intravenski bolusni injekciji.

Okvara ledvic

Odmerek za odrasle in mladostnike je treba prilagoditi, če je očistek kreatinina manjši kot 51 ml/min, kakor je prikazano spodaj. Malo je podatkov, ki podpirajo uporabo teh prilagoditev odmerka za enoto odmerka 2 g.

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek (na podlagi "enote" razpona odmerka 500 mg ali 1 g ali 2 g, glejte preglednico zgoraj)	Pogostnost
26–50	ena enota odmerka	na 12 ur
10–25	pol enote odmerka	na 12 ur
< 10	pol enote odmerka	na 24 ur

Meropenem se odstrani s hemodializo in hemofiltracijo. Potrebni odmerek je treba dati po dokončanem ciklusu hemodialize.

Za bolnike na peritonealni dializi ni oblikovanih priporočil za odmerjanje.

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Odmerek pri starejših bolnikih

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic ali očistkom kreatinina nad 50 ml/min odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 3 mesecev

Varnost in učinkovitost meropenema pri otrocih do 3 mesecev starosti nista ugotovljeni in optimalna shema odmerjanja ni določena. Vendar maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo, da bi lahko bila primerna shema 20 mg/kg na 8 ur (glejte poglavje 5.2).

Otroci, stari od 3 mesecev do 11 let in s telesno maso do 50 kg

Priporočena odmerna shema je prikazana v spodnji preglednici:

Okužba	Odmerek, ki ga je treba uporabiti na 8 ur
Pljučnica, vključno s pljučnico, dobljeno v domačem okolju, in pljučnico, dobljeno v bolnišnici	10 ali 20 mg/kg
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	40 mg/kg
Zapletene okužbe sečil	10 ali 20 mg/kg
Zapletene intraabdominalne okužbe	10 ali 20 mg/kg
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	10 ali 20 mg/kg
Akutni bakterijski meningitis	40 mg/kg
Zdravljenje febrilnih nevtropeničnih bolnikov	20 mg/kg

Otroci, težji od 50 kg

Uporabiti je treba odmerek za odrasle.

Izkušenj pri otrocih z okvaro ledvic ni.

Meropenem se po navadi daje v intravenski infuziji, ki traja približno 15 do 30 minut (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Druga možnost za dajanje odmerkov meropenema do 20 mg/kg je intravensko bolusno injiciranje, ki traja približno 5 minut. Malo je podatkov o varnosti, ki pri otrocih podpirajo dajanje odmerka 40 mg/kg v intravenski bolusni injekciji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Preobčutljivost za kakšno drugo karbapenemsko protimikrobno zdravilo.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katerokoli drugo betalaktamsko protimikrobno zdravilo (npr. na peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri izbiri meropenema za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati ustreznost uporabe karbapenemskega protimikrobnega zdravila na podlagi dejavnikov, kot so izrazitost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna protimikrobna zdravila in tveganje selekcije bakterij, odpornih proti karbapenemom.

Tako kot pri vseh betalaktamskih antibiotikih so bile opisane resne in občasno smrtno preobčutljivostne reakcije (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki z anamnezo preobčutljivosti za karbapeneme, peniciline ali druge betalaktamske antibiotike so lahko preobčutljivi tudi na meropenem. Pred začetkom zdravljenja z meropenemom je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj imel preobčutljivostno reakcijo na betalaktamske antibiotike.

Če se pojavi huda alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Z antibiotikom povezani kolitis in psevdomembranski kolitis sta opisana pri skoraj vseh protimikrobnih zdravilih, tudi pri meropenemu, in lahko segata od blagega do smrtno nevarnega. Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo meropenema ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštev pride prenehanje zdravljenja z meropenemom in uporaba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridium difficile*. Prepovedana je uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Med zdravljenjem s karbapenemi, tudi z meropenemom, so v redkih primerih poročali o konvulzijah (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z meropenemom je treba natančno kontrolirati delovanje jeter, ker obstaja tveganje toksičnih učinkov na jetra (disfunkcija jeter s holestazo in citolizo) (glejte poglavje 4.8).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z meropenemom kontrolirati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z meropenemom se lahko pojavi pozitiven direktni ali indirektni Coombsov test.

Sočasna uporaba meropenema in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Meronem vsebuje natrij.

Meronem 500 mg: Zdravilo vsebuje približno 2,0 mEq natrija na 500-mg odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Meronem 1,0 g: Zdravilo vsebuje približno 4,0 mEq natrija na 1,0-g odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifične študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili razen probenecida niso bile izvedene. Probenecid tekmuje z meropenemom za aktivno tubulno sekrecijo in tako zavira ledvično izločanje meropenema. Eliminacijski razpolovni čas meropenema se zato podaljša, njegova koncentracija v plazmi pa se poveča. V primeru sočasne uporabe probenecida in meropenema je potrebna previdnost.

Možni učinek meropenema na vezavo drugih zdravil na beljakovine ali presnovo ni raziskan. Vendar je vezava na beljakovine tako majhna, da zaradi nje ni pričakovati medsebojnih delovanj z drugimi spojinami.

Med sočasno uporabo s karbapenemskimi zdravili je bilo opisano zmanjšanje koncentracije valprojske kisline v krvi, tako da se je ta v približno dveh dneh zmanjšala od 60 do 100 %. Zaradi hitrega pojava in obsega tega zmanjšanja velja, da sočasne uporabe valprojske kisline s karbapenemskimi zdravili ni mogoče obvladati in se ji je zato treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulansi

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Opisani so številni primeri povečanja antikoagulantnih učinkov peroralnih antikoagulantov, vključno z

varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno dobivali protimikrobna zdravila. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je težko oceniti, kolikšen je vpliv antibiotika na povečanje INR (internacionalnega normaliziranega razmerja). Med sočasno uporabo antibiotikov in katerega od peroralnih antikoagulantov ter krajši čas po takšni uporabi je priporočljivo pogosto kontrolirati INR.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi meropenema pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je uporabi meropenema med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se meropenem pri človeku izloča v mleko. Meropenem je pri živalih v zelo majhni koncentraciji zaznaven v mleku. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja z meropenemom, upošteva se koristi zdravljenja za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Analiza 4.872 bolnikov s 5.026 terapevtskimi izpostavljenostmi meropenemu je pokazala, da so bili v povezavi z meropenemom najpogosteje opisani neželeni učinki driska (2,3 %), izpuščaj (1,4 %), navzea/bruhanje (1,4 %) in vnetje na mestu injiciranja (1,1 %). Najpogostejša laboratorijska neželena učinka, povezana z meropenemom, sta bila trombocitoza (1,6 %) in zvišanje jetrnih encimov (1,5–4,3 %).

Neželenih učinkov, ki so v preglednici navedeni s pogostnostjo "neznano", niso opazili med 2.367 bolniki, vključenimi v klinične študije intravensko in intramuskularno uporabljenega meropenema pred izdajo dovoljenja za promet, temveč so jih zabeležili v postmarketinškem obdobju.

V spodnji preglednici so vsi neželeni učinki navedeni po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1.

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	oralna in vaginalna kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	trombocitemija
	Občasni	eoziñofiliya, trombocitopeniya, levkopeniya, nevtropenija
	Neznano	agranulocitoza, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	Neznano	angioedem, anafilaksija (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Bolezni prebavil	Občasni	parestezije
	Redki	konvulzije (glejte poglavje 4.4)
	Pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznano	z antibiotikom povezani kolitis (glejte poglavje 4.4)
	Pogosti	zvišanje transaminaz, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi.
Bolezni kože in podkožja	Občasni	zvišanje bilirubina v krvi
	Pogosti	izpuščaj, srbenje
	Občasni	urtikarija
	Neznano	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem.
Bolezni sečil	Občasni	zvišanje kreatinina v krvi, zvišanje sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	vnetje, bolečina
	Občasni	tromboflebitis
	Neznano	bolečina ne mestu injiciranja

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih z okvaro ledvic obstaja možnost relativnega prevelikega odmerjanja, če odmerek ni prilagojen, kot je opisano v poglavju 4.2. Maloštevne postmarketinške izkušnje kažejo, da se v primeru pojava neželenih učinkov po prevelikem odmerjanju ti učinki skladajo s profilom neželenih učinkov, opisanem v poglavju 4.8. Praviloma so blagi in minejo po prekinitvi uporabe ali zmanjšanju odmerka. V poštev pride simptomatsko zdravljenje.

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic se zdravilo hitro odstrani skozi ledvice.

Hemodializa odstrani meropenem in njegov presnovek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki.

Oznaka ATC: J01DH02

Način delovanja

Meropenem zavre sintezo bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij z vezavo na penicilin vežoče beljakovine (PBP – *penicillin-binding proteins*) in tako deluje baktericidno.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (FK/FD)

Podobno kot velja za druga betalaktamska protimikrobna zdravila, je tudi za meropenem dokazano, da z njegovo učinkovitostjo korelira čas, med katerim koncentracija meropenema presega MIK ($t > \text{MIK}$). V predkliničnih modelih se je meropenem izkazal za aktivnega, kadar je njegova

koncentracija v plazmi presešla MIK bakterije povzročiteljice v približno 40 % odmernega intervala. Ta cilj ni bil ugotovljen klinično.

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij proti meropenemu je lahko posledica: (1) manjše permeabilnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi zmanjšane nastajanja porinov), (2) manjše afinitete za ciljne PBP, (3) večje ekspresije komponent iztočne črpalke in (4) nastajanja beta-laktamaz, ki lahko hidrolizirajo karbapeneme.

V Evropski uniji so bili opisani lokalizirani skupki okužb z bakterijami, odpornimi proti karbapenemom.

Med meropenemom in učinkovinami iz kinolonske, aminoglikozidne, makrolidne in tetraciklinske skupine ni navzkrižne odpornosti na podlagi cilja. Vendar so lahko bakterije odporne proti več kot eni skupini protimikrobnih zdravil, če zadevni mehanizem vključuje nepermeabilnost in/ali iztočno črpalko/črpalke.

Mejne vrednosti

Spodaj so prikazane klinične mejne vrednosti za testiranje MIK po EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Klinične mejne vrednosti MIK za meropenem po EUCAST (5. 6. 2009, različica 3.1)

Organizem	občutljiv (O) (mg/l)	rezistenten (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptokoki</i> skupine A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Drugi streptokoki	2	2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	opomba 3	opomba 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ in <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Grampozitivni anaerobi	≤ 2	> 8
Gramnegativni anaerobi	≤ 2	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ⁵	≤ 2	> 8

¹ Mejni vrednosti za meropenem za *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* pri meningitisu sta 0,25/1 mg/l.

² Sevi z vrednostmi MIK nad mejno vrednostjo občutljivi/srednje občutljivi so redki ali še niso opisani. V primeru takšnega izolata je treba ponoviti identifikacijo in preiskave protimikrobne občutljivosti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler za potrjene izolate z MIK nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti (v poševni pisavi) ni dokazov o kliničnem odzivu, jih je treba prijaviti kot odporne.

³ O občutljivosti stafilokokov za meropenem sklepajo na podlagi občutljivosti za meticilin.

⁴ Mejne vrednosti pri *Neisseria meningitidis* se nanašajo samo na meningitis.

⁵ Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta bili določeni predvsem iz podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIC za posamezno vrsto. Namenjeni sta za uporabo pri vrstah, ki niso omenjene v preglednici ali opombah.

-- = Testiranje občutljivosti ni priporočljivo, ker je ta vrsta slabo primerna za zdravljenje s tem zdravilom.

Prevalenca pridobljene odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom. Zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej v primeru zdravljenja hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Naslednja preglednica navedenih patogenov je pripravljena na podlagi kliničnih izkušenj in terapevtskih smernic.

Pogosto občutljive vrste

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (občutljiv za meticilin)^L

Staphylococcus species (občutljiv za meticilin), vključno s *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (skupina B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (skupina A)

Gramnegativni aerobi

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Grampozitivni anaerobi

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus species (vključno s *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegativni anaerobi

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis skupina

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost

Grampozitivni aerobi

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegativni aerobi

Acinetobacter species

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporni organizmi
Gramnegativni aerobi
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella species

Drugi mikroorganizmi
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Vrste, ki kažejo naravno intermediarno občutljivost.

[‡]Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti meropenemu.

[†]Delež odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več državah EU.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih preiskovancih je povprečni plazemski razpolovni čas približno 1 uro; povprečni volumen porazdelitve je približno 0,25 l/kg (11–27 l), povprečni očistek pa je 287 ml/min pri odmerku 250 mg in se zmanjša na 205 ml/min z 2 g. 30-minutno infundiranje odmerkov 500, 1000 in 2000 mg da povprečno C_{\max} približno 23, 49 in 115 $\mu\text{g/ml}$ in ustrezne AUC 39,3, 62,3 in 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Po 5-minutnem infundiranju je C_{\max} po odmerku 500 mg 52 $\mu\text{g/ml}$ in po odmerku 1000 mg 112 $\mu\text{g/ml}$. Če osebe z normalnim delovanjem ledvic dobijo več odmerkov na 8 ur, ne pride do kopičenja meropenema.

Študija, v kateri je 12 bolnikov po operaciji dobivalo 1000 mg meropenema na 8 ur zaradi intraabdominalnih okužb, je pokazala primerljivo C_{\max} in razpolovni čas kot pri normalnih preiskovancih, a večji volumen porazdelitve (27 l).

Porazdelitev

Povprečna vezava meropenema na beljakovine v plazmi je bila približno 2 % in ni odvisna od koncentracije. Po hitrem dajanju (5 minut ali manj) je farmakokinetika biekspontna, po 30-minutnem infundiranju pa je to mnogo manj opazno. Dokazano je, da meropenem dobro prodira v različne telesne tekočine in tkiva, med drugim v pljuča, bronhialne izločke, žolč, cerebrospinalno tekočino, ginekološka tkiva, kožo, fascijo, mišice in peritonealni eksudat.

Presnova

Meropenem se presnovi s hidrolizo betalaktamskega obroča. Tako nastane mikrobiološko neaktiven presnovek. *In vitro* kaže meropenem manjšo dovzetnost za hidrolizo s človeško dehidropeptidazo I (DHP-I) kot imipenem, zato sočasno ni treba uporabljati zaviralca DHP-I.

Izločanje

Meropenem se izloči predvsem nespremenjen skozi ledvice; približno 70 % (50–75 %) odmerka se nespremenjenega izloči v 12 urah. Dodatnih 28 % se pojavi v obliki mikrobiološko neaktivnega presnovka. V blatu se izloči le približno 2 % odmerka. Izmerjeni ledvični očistek in učinek probenecida kažeta, da je meropenem podvržen filtraciji in tubulni sekreciji.

Insuficienca ledvic

Okvara ledvic povzroči večjo plazemsko AUC in daljši razpolovni čas meropenema. V primerjavi z zdravimi osebami (očistek kreatinina > 80 ml/min) se je AUC povečala za 2,4-krat pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 33–74 ml/min), 5-krat pri bolnikih s hudo okvaro (očistek

kreatinina 4–23 ml/min) in 10-krat pri bolnikih na hemodializi (očistek kreatinina < 2 ml/min). Bolnikom z okvaro ledvic se občutno poveča tudi AUC mikrobiološko neaktivnega presnovka z razklenjenim obročem. Bolnikom z zmerno in hudo okvaro ledvic je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Meropenem se odstrani s hemodializo in očistek med hemodializo je približno 4-krat večji kot pri anuričnih bolnikih.

Insuficienca jeter

Študija pri bolnikih z alkoholno cirozo ni pokazala, da bi bolezen jeter vplivala na farmakokinetiko meropenema po večkratnih odmerkih.

Odrasli bolniki

Farmakokinetične študije pri bolnikih niso pokazale bistvenih farmakokinetičnih razlik v primerjavi z zdravimi osebami z enakim delovanjem ledvic. Populacijski model, razvit na podlagi podatkov 79 bolnikov z intraabdominalnimi okužbami ali pljučnico, je pokazal odvisnost centralnega volumna od telesne mase in očistka od očistka kreatinina in starosti.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetika je po odmerkih 10, 20 oz. 40 mg/kg pri dojenčkih in otrocih z okužbami pokazala približno takšne vrednosti C_{max} , kot pri odraslih po odmerkih 500, 1000 oz. 2000 mg. Primerjava je pri vseh razen najmlajših preiskovancih (< 6 mesecev $t_{1/2}$ 1,6 ure) pokazala konsistentno farmakokinetiko med odmerki in razpolovnimi časi, podobno tisti pri odraslih. Povprečne vrednosti očistka kreatinina so bile 5,8 ml/min/kg (6–12 let), 6,2 ml/min/kg (2–5 let), 5,3 ml/min/kg (6–23 mesecev) in 4,3 ml/min/kg (2–5 mesecev). Približno 60 % odmerka se izloči v urinu v 12 urah kot meropenem in dodatnih 12 % kot presnovke. Koncentracija meropenema v cerebrospinalni tekočini je pri otrocih z meningitisom približno 20 % sočasne koncentracije v plazmi, vendar je interindividualna variabilnost občutna.

Farmakokinetika meropenema pri novorojenčkih, ki so potrebovali antiinfekcijsko zdravljenje, je pokazala večji očistek pri novorojenčkih z večjo kronološko ali gestacijsko starostjo; v celoti je bil povprečni razpolovni čas 2,9 ure. Simulacija po metodi Monte Carlo na podlagi modela populacijske farmakokinetike je pokazala, da odmerka 20 mg/kg na 8 ur doseže 60 % $t > MIC$ za *P. aeruginosa* pri 95 % nedonošenih in 91 % donošenih novorojenčkov.

Starejši

Farmakokinetične študije pri zdravih starejših osebah (od 65 do 80 let) so pokazale manjši plazemski očistek (ki je koreliral s starostnim zmanjšanjem očistka kreatinina) in manjše zmanjšanje neledvičnega očistka. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi, razen v primeru zmerne do hude okvare ledvic (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih kažejo dobro ledvično prenašanje meropenema. Histološke znake okvare ledvičnih tubulov so pri miših in psih ugotovili le z odmerki 2000 mg/kg in več po enkratni uporabi ter pri opicah z odmerki 500 mg/kg v 7-dnevni študiji.

Osrednje živčevje meropenem praviloma dobro prenaša. V študijah akutne toksičnosti pri glodalcih so bili učinki opazni pri odmerkih, večjih od 1000 mg/kg.

Intravenski LD_{50} meropenema pri glodalcih je večji od 2000 mg/kg.

V študijah ponavljajočih se odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev, so opazili samo manj pomembne učinke, vključno z zmanjšanjem eritrocitnih parametrov pri psih.

Konvencionalna skupina testov ni pokazala znakov mutagenega potenciala in tudi ne znakov reproduktivnih toksičnih učinkov, vključno s teratogenim potencialom, v študijah na podganah do 750 mg/kg in pri opicah do 360 mg/kg.

V preliminarni študiji na opicah so pri odmerku 500 mg/kg ugotovili povečanje splavov.

Pri mladih živalih niso ugotovili večje občutljivosti za meropenem v primerjavi z odraslimi. Živali v študijah so intravensko obliko dobro prenašale.

Edini presnovek meropenema je imel v študijah na živalih podoben profil toksičnih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Meronem 500 mg: brezvodni natrijev karbonat

Meronem 1 g: brezvodni natrijev karbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po pripravi:

Pripravljene raztopine za intravensko injiciranje ali infundiranje je treba uporabiti takoj. Čas od začetka priprave do konca intravenskega injiciranja ali infundiranja ne sme biti daljši od ene ure.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Meronem 500 mg

674 mg praška v 20-ml viali iz stekla tipa 1 z zamaškom (iz sive halobutilne gume z aluminijasto zaporko).

Meronem 1 g

1348 mg praška v 30-ml viali iz stekla tipa 1 z zamaškom (iz sive halobutilne gume z aluminijasto zaporko).

Zdravilo je opremljeno v pakiranjih z 1 ali 10 vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Injekcija

Meropenem, namenjen za bolusno intravensko injiciranje, je treba pripraviti s sterilno vodo za injekcije.

Infuzija

Za intravensko infundiranje je mogoče vialo meropenema neposredno pripraviti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze za infundiranje.

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Za pripravo in dajanje raztopine je treba uporabiti standardne aseptične postopke.

Raztopino je treba pred uporabo pretresti.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Meropenem in povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Meropenem in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
meropenem

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 1 g brezvodnega meropenema.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Brezvodni natrijev karbonat. Za informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

1 viala

10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Intravenska uporaba.

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po pripravi: Pripravljene raztopine za intravensko injiciranje ali infundiranje je treba uporabiti takoj. Čas od začetka priprave do konca intravenskega injiciranja ali infundiranja ne sme biti daljši od ene ure.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA (VIALA)****1. IME ZDRAVILA**

Meropenem 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Meropenem 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

meropenem

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.
Meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 1 g brezvodnega meropenema.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Brezvodni natrijev karbonat. Za informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje.
1 viala
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Po pripravi: uporabite v eni uri. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Meronem in povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Meronem in povezana imena (glejte Dodatek I) 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
meropenem

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Meronem in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Meronem
3. Kako uporabljati zdravilo Meronem
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Meronem
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO MERONEM IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Meronem spada v skupino zdravil, imenovanih karbapenemski antibiotiki. Deluje tako, da uničuje bakterije, ki lahko povzročijo hude okužbe.

- Okužba pljuč (pljučnica)
- Okužbe pljuč in bronhusov pri bolnikih s cistično fibrozo
- Zapletene okužbe sečil
- Zapletene okužbe v trebuhu
- Okužbe, ki se lahko pojavijo med porodom ali po njem
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv
- Akutna bakterijska okužba možganov (meningitis)

Meropenem se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO MERONEM

Ne uporabljajte zdravila Meronem

- če ste alergični (preobčutljivi) na meropenem ali katerikoli sestavino zdravila Meronem (naštete so v poglavju 6, Dodatne informacije).
- če ste alergični (preobčutljivi) na druge antibiotike, npr. peniciline, cefalosporine ali karbapeneme, ker ste lahko v tem primeru alergični tudi na meropenem.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Meronem

Pred uporabo zdravila Meronem se posvetujte z zdravnikom:

- če imate kakšne zdravstvene težave, npr. z jetri ali ledvicami.
- če ste kdaj imeli hudo drisko po jemanju drugih antibiotikov.

Pojavi se vam lahko pozitiven izvid določene preiskave (Coombsovega testa); takšen izvid kaže prisotnost protiteles, ki lahko uničujejo rdeče krvne celice. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Meronem posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta ali zdravilo rastlinskega izvora.

Zdravilo Meronem namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil in nekatera zdravila lahko vplivajo na zdravilo Meronem.

Še zlasti morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- Probenecid (uporablja se za zdravljenje protina).
- Natrijev valproat (uporablja se za zdravljenje epilepsije). Zdravila Meronem se ne sme uporabljati, ker lahko zmanjša učinek natrijevega valproata.

Nosečnost in dojenje

Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči ali nameravate dojeti, preden dobite meropenem. Uporabi meropenema med nosečnostjo se je bolje izogniti. Zdravnik bo odločil, ali naj dobite zdravilo Meronem.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate zanositi, preden dobite meropenem. Majhna količina tega zdravila lahko pride v materino mleko in lahko vpliva na otroka. Zato bo zdravnik odločil, ali naj dobite zdravilo Meronem med obdobjem dojenja.

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Meronem

Zdravilo Meronem vsebuje natrij.

Meronem 500 mg: Zdravilo vsebuje približno 2,0 mEq natrija na 500-mg odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Meronem 1,0 g: Zdravilo vsebuje približno 4,0 mEq natrija na 1,0-g odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če imate kakšno motnjo, zaradi katere potrebujete kontrolirano uživanje natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO MERONEM

Odrasli

- Odmerek je odvisen od vrste okužbe, od tega, kje v telesu je okužba in kako resna je. Zdravnik bo odločil, kolikšen odmerek potrebujete.
- Odmerek za odrasle je po navadi od 500 mg (miligramov) do 2 g (grama). Po navadi boste odmerek dobivali na 8 ur. Če pa vam ledvice ne delujejo dobro, boste odmerek morda dobili manj pogosto.

Otroci in mladostniki

- Odmerek za otroke v starosti od 3 mesecev do 12 let se določi glede na starost in otrokovo telesno maso. Po navadi je odmerek od 10 do 40 mg zdravila Meronem na kilogram (kg) otrokove telesne mase. Odmerek se po navadi uporabi na 8 ur. Otroci, ki tehtajo več kot 50 kg, dobijo odmerek za odrasle.
- Zdravilo Meronem boste dobili z injekcijo ali infuzijo v eno od velikih ven.
- Običajno vam bo zdravilo Meronem dal zdravnik ali medicinska sestra.
- Vendar pa se nekateri bolniki, starši in negovalci naučijo dajati zdravilo Meronem doma. Navodila za to so navedena v nadaljevanju (v poglavju z naslovom "Navodila za dajanje zdravila Meronem sebi ali komu drugemu doma"). Pri uporabi zdravila Meronem natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Vaše raztopine za injiciranje se ne sme mešati z drugimi zdravili ali je dodajati raztopinam, ki vsebujejo druga zdravila.
- Injiciranje lahko traja okrog 5 minut ali od 15 do 30 minut. Zdravnik vam bo povedal, kako dajati zdravilo Meronem.
- Praviloma morate injekcije dobiti vsak dan ob istih časih.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Meronem, kot bi smeli

Če pomotoma uporabite odmerek, večji od predpisanega, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Meronem

Če izpustite injekcijo, jo morate dobiti čim prej. Če pa je že skoraj čas za naslednjo injekcijo, preskočite izpuščeno injekcijo.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh injekcij hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Meropenem

Ne nehajte uporabljati zdravila Meronem, dokler vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Meronem neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

občasni (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)

redki (pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)

zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov)

neznano (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo, vendar je redka ali zelo redka).

Hude alergijske reakcije

Če imate hudo alergijsko reakcijo, **nehajte uporabljati zdravilo Meronem in nemudoma pojdite k zdravniku**. Morda potrebujete nujno zdravniško pomoč. Znaki lahko vključujejo nenaden pojav:

- Hudega izpuščaja, srbenja ali koprivnice na koži.
- Otekanja obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa.
- Kratke sape, piskajočega dihanja ali težkega dihanja.

Okvara rdečih krvnih celic (neznano)

Med znaki so:

- Pojav zadihanosti, kadar je ne pričakujete.
- Rdeč ali rjav urin.

Če opazite kaj od naštetega, **nemudoma pojdite k zdravniku**.

Drugi možni neželeni učinki:

Pogosti

- Bolečine v trebuhu.
- Občutek slabosti (siljenje na bruhanje).
- Bruhanje.
- Driska.
- Glavobol.
- Izpuščaj na koži, srbeča koža.
- Bolečine in vnetje.
- Povečano število trombocitov v krvi (pokaže se na preiskavi krvi).
- Spremenjeni izvidi preiskav krvi, vključno s preiskavami delovanja jeter.

Občasni

- Spremembe krvi. Med njimi so zmanjšanje števila trombocitov (zaradi česar se vam lahko poveča nagnjenost h krvavitvam), povečanje števila nekaterih belih krvnih celic, zmanjšanje števila drugih belih krvnih celic in večja količina snovi, imenovane "bilirubin". Zdravnik vam bo morda od časa do časa opravil preiskave krvi.
- Spremembe v izvidih preiskav krvi, vključno s preiskavami delovanja ledvic.
- Mravljinčenje.
- Glivične okužbe ust ali nožnice ("gobice").

Redki

- Napadi krčev (konvulzije).

Drugi možni neželeni učinki, katerih pogostnost je neznana

- Vnetje črevesa z drisko.
- Vnetje ven, v katere je injicirano zdravilo Meronem.
- Druge spremembe krvi. Med simptomi so lahko pogoste okužbe, visoka telesna temperatura in vnetje žrela. Zdravnik vam bo morda od časa do časa opravil preiskave krvi.
- Nenaden pojav hudega izpuščaja, mehurjev na koži ali lupljenja kože. Spremljajo jih lahko zvišana telesna temperatura in bolečine v sklepih.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA MERONEM

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Meronem ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Po pripravi: Pripravljene raztopine za intravensko injiciranje ali infundiranje je treba uporabiti takoj. Čas od začetka priprave do konca intravenskega injiciranja ali infundiranja ne sme biti daljši od ene ure.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Meronem

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 500 mg brezvodnega meropenema.

Ena viala vsebuje meropenem trihidrat, kolikor ga ustreza 1 g brezvodnega meropenema.

Pomožna snov je brezvodni natrijev karbonat.

Izgled zdravila Meronem in vsebina pakiranja

- Zdravilo Meronem je bel do svetlo rumen prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje v viali. Pakiranja z 1 ali 10 vialami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Izdelovalec

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

To zdravilo je odobreno v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

Avstrija: Optinem
Belgija: Meronem IV
Bolgarija: Meronem
Ciper: MERONEM
Češka: MERONEM
Danska: MERONEM
Estonija: Meronem
Finska: Meronem
Francija: MERONEM
Nemčija: Meronem
Grčija: Meronem
Madžarska: Meronem
Islandija: Meronem
Irska: Meronem IV
Italija: MERREM
Latvija: Meronem
Litva: Meronem IV
Luksemburg: Meronem IV
Malta: Meronem IV
Nizozemska: Meronem i.v.
Norveška: Meronem
Poljska: Meronem
Portugalska: Meronem
Romunija: Meronem i.v.
Slovaška: Meronem 500mg i.v.
Slovenija: Meronem
Španija: Meronem I.V.
Švedska: Meronem
Velika Britanija: Meronem IV

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

[Izpolni država članica]

Nasvet/zdravstvena vzgoja

Antibiotiki se uporabljajo za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo bakterije. Nobenega učinka nimajo proti okužbam, ki jih povzročajo virusi.

Včasih se okužba, ki jo povzročajo bakterije, ne odzove na zdravljenje z antibiotikom. Eden najpogostejših razlogov za to je odpornost bakterij, ki povzročajo okužbo, proti uporabljenemu antibiotiku. To pomeni, da lahko bakterije kljub antibiotiku preživijo in se celo razmnožujejo.

Bakterije lahko postanejo odporne proti antibiotikom zaradi številnih razlogov. Skrbna uporaba antibiotikov lahko pomaga zmanjšati možnost, da bi bakterije postale odporne proti njim.

Ko vam zdravnik predpiše antibiotik, je ta namenjen le za zdravljenje vaše trenutne bolezni. Upoštevajte naslednje nasvete: to bo pomagalo preprečiti pojav bakterij, ki lahko onemogočijo delovanje antibiotika.

1. Zelo pomembno je, da antibiotik jemljete v pravem odmerku, ob pravem času in pravo število dni. Preberite navodila na lekarniški signaturi in če česa ne razumete, prosite zdravnika ali farmacevta za pojasnilo.
2. Antibiotika ne smete jemati, če ni bil predpisan posebej za vas. Antibiotik morate uporabiti le za zdravljenje okužbe, za katero je bil predpisan.
3. Ne jemljite antibiotikov, ki so bili predpisani drugim ljudem, tudi če so imeli okužbo, podobno vaši.
4. Antibiotikov, ki so bili predpisani vam, ne smete dajati drugim.
5. Če vam potem, ko ste dokončali zdravljenje z antibiotikom tako, kot vam je naročil zdravnik, ostane kaj antibiotika, morate preostanek vrniti v lekarno za ustrezno odstranitev.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za dajanje zdravila Meronem sebi ali komu drugemu doma

Nekateri bolniki, starši in negovalci se naučijo dajati zdravilo Meronem doma.

Opozorilo – To zdravilo smete sebi ali komu drugemu doma dati šele, ko vas je tega naučil zdravnik ali medicinska sestra.

- Zdravilo je treba zmešati z drugo tekočino (topilom). Zdravnik vam bo povedal, koliko topila uporabiti.
- Zdravilo morate uporabiti, takoj ko ga pripravite. Ne zamrzujte.

Priprava zdravila

1. Umijte si roke in jih dobro osušite. Pripravite čisto delovno površino.
2. Vzemite stekleničko (vialo) zdravila Meronem iz pakiranja. Preverite vialo in rok uporabnosti. Preverite, da je viala nedotaknjena in da ni poškodovana.
3. Odstranite barvno zaporko in očistite sivi gumijasti zamašek z alkoholnim zložencem. Pustite, da se gumijasti zamašek posuši.
4. Namestite novo sterilno iglo na novo sterilno brizgo, ne da bi se dotaknili njunih koncev.
5. Potegnite priporočeno količino sterilne "vode za injekcije" v brizgo. Količino potrebne tekočine prikazuje spodnja preglednica:

Odmerek zdravila Meronem	Količina "vode za injekcije", potrebna za razredčenje
500 mg (miligramov)	10 ml (mililitrov)
1 g (gram)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Opomba: Če je vaš predpisani odmerek zdravila Meronem več kot 1 g, boste morali uporabiti več kot 1 vialo zdravila Meronem. Potem lahko potegnete tekočino iz vial v eno brizgo.

6. Zabodite iglo brizge skozi srednji del sivega gumijastega zamaška in vbrizgajte priporočeno količino vode za injekcije v vialo ali vialo zdravila Meronem.
7. Potegnite iglo iz vialo in vialo dobro pretresajte približno 5 sekund oziroma dokler se ves prašek ne raztopi. Sivi gumijasti zamašek še enkrat očistite z novim alkoholnim zložencem in pustite, da se gumijasti zamašek posuši.
8. Preverite, ali je bat brizge potisnjen do konca v brizgo; iglo znova zabodite skozi sivi gumijasti zamašek. Potem morate prijeto brizgo in vialo ter vialo obrniti na glavo.
9. Konica igle mora biti v tekočini; potegnite bat nazaj in izvlecite vso tekočino iz vialo v brizgo.
10. Potegnite iglo in brizgo iz vialo in zavržite prazno vialo na varno mesto.
11. Držite brizgo pokonci in tako, da je igla obrnjena navzgor. Potrkaite po brizgi, tako da se mehurčki, ki so morda v tekočini, dvignejo na vrh brizge.
12. Odstranite morebitni zrak v brizgi tako, da rahlo potiskate bat, dokler ne iztisnete vsega zraka.
13. Če zdravilo Meronem uporabljate doma, morate ustrezno zavreči vse uporabljene igle in infuzijske cevke. Če se zdravnik odloči za prenehanje vašega zdravljenja, morate neuporabljeno zdravilo Meronem ustrezno zavreči.

Injiciranje

Zdravilo lahko daste po kratki kanili ali venflonu ali skozi nastavek ali centralni kanal.

Dajanje zdravila Meronem po kratki kanili ali venflonu

1. Odstranite iglo z brizge in iglo previdno odvrzite v vsebnik za ostre odpadke.
2. Obrišite konec kratke kanile ali venflona z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši. Odprite zaporko na kanili in namestite brizgo.
3. Počasi potiskajte bat brizge, da boste antibiotik enakomerno dajali približno 5 minut.
4. Ko končate dajanje antibiotika in je brizga prazna, brizgo odstranite in opravite izpiranje, kot vam je naročil zdravnik ali medicinska sestra.
5. Zaprite zaporko kanile in brizgo previdno odvrzite v vsebnik za ostre odpadke.

Dajanje zdravila Meronem skozi nastavek ali centralni kanal

1. Odstranite zaporko nastavka ali kanala, očistite konec kanala z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.
2. Namestite brizgo in počasi potiskajte bat brizge, da boste antibiotik enakomerno dajali približno 5 minut.
3. Ko končate dajanje antibiotika, brizgo odstranite in opravite izpiranje, kot vam je naročil zdravnik ali medicinska sestra
4. Na centralni kanal namestite novo, čisto zaporko in brizgo previdno odvrzite v vsebnik za ostre odpadke.

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih medsebojno usklajuje referenčna država članica, bodo zagotovili, da bodo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnili naslednje pogoje:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se zavezuje, da bo izvedel številne ukrepe, povezane s kakovostjo učinkovine in zdravila, in da bo v predvidenem roku predložil podatke, navedene v pismu o prevzeti obveznosti. Če bodo ti podatki pripeljali do spremembe, bo referenčni državi članici predložena vloga za spremembo.