

## **BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,  
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV  
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u>                       | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|---|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Österrike                     | AstraZeneca Österreich GmbH,<br>Schwarzenbergplatz 7<br>A-1037 Wien<br>Österrike                  | Optinem i.v. 500 mg -<br>Trockenstechampullen | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20ml                         |
| Österrike                     | AstraZeneca Österreich GmbH,<br>Schwarzenbergplatz 7<br>A-1037 Wien<br>Österrike                  | Optinem i.v. 1 g -<br>Trockenstechampullen    | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g /30ml                            |
| Belgien                       | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat<br>110<br>1180 Brussel<br>Belgien                      | Meronem IV 500mg                              | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Belgien                       | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat<br>110 1180 Brussel<br>Belgien                         | Meronem IV 1g                                 | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Bulgarien                     | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien | Meronem                                       | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Bulgarien                     | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien | Meronem                                       | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u> | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|-------------------------|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Cypern                        | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | MERONEM                 | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Cypern                        | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | MERONEM                 | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Tjeckien                      | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | MERONEM                 | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning                          | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Tjeckien                      | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | MERONEM                 | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning                          | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Danmark                       | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>2620 Albertslund<br>Danmark  | MERONEM                 | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Danmark                       | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>2620 Albertslund<br>Danmark  | MERONEM                 | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Estland                       | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>Storbritannien                          | Meronem                 | 500mg         | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/10 ml                        |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>                               | <u>Läkemedlets namn</u>                                | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|--|--|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Estland                       | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>Storbritannien         | Meronem  | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/20 ml                            |
| Finland                       | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3<br>FI-02200 Espoo<br>Finland                          | Meronem 500mg  | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Finland                       | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3<br>FI-02200 Espoo<br>Finland                          | Meronem 1g   | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Frankrike                     | AstraZeneca<br>1, Place Renault<br>92844 RUEIL-<br>MALMAISON Cédex<br>Frankrike        | MERONEM 500mg<br>poudre pour solution<br>injectable IV | 500mg         | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Frankrike                     | AstraZeneca<br>1, Place Renault<br>92844 RUEIL-<br>MALMAISON Cédex<br>Frankrike        | MERONEM 1g poudre<br>pour solution<br>injectable IV    | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Tyskland                      | AstraZeneca GmbH<br>Tinsdaler Weg 183<br>22880 Wedel<br>Postal 22876 Wedel<br>Tyskland | Meronem 500 mg   | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/10 ml<br>5 mg/ml             |
| Tyskland                      | AstraZeneca GmbH<br>Tinsdaler Weg 183<br>22880 Wedel<br>Postal 22876 Wedel<br>Tyskland | Meronem 1000 mg  | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/20 ml<br>5 mg/ml                 |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u>                                    | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|--|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Grekland                      | CANA Pharmaceutical<br>Laboratories Societe<br>Anonyme<br>446 Irakliou Ave.<br>GR-141 22 Iraklion<br>Attikis,<br>Grekland | Meronem  | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Grekland                      | CANA Pharmaceutical<br>Laboratories Societe<br>Anonyme<br>446 Irakliou Ave<br>GR-141 22 Iraklion<br>Attikis,<br>Grekland  | Meronem  | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Ungern                        | AstraZeneca Kft.-<br>Hungary<br>H-2045 Törökbálint<br>Park u. 3.<br>Ungern  | Meronem 500mg<br>intravenas injekcio                       | 500mg         | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Ungern                        | AstraZeneca Kft. -<br>Hungary<br>H-2045 Törökbálint<br>Park u. 3.<br>Ungern   | Meronem 1g<br>intravenas injekcio                          | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Island                        | AstraZeneca UK Ltd.<br>Alderley Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 4TF<br>Storbritannien                               | Meronem 500 mg<br>stungulyfs-/<br>innrennslisstofn, lausn. | 500mg         | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Island                        | AstraZeneca UK Ltd.<br>Alderley Park<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 4TF<br>Storbritannien                               | Meronem 1 g<br>stungulyfs-<br>/innrennslisstofn,<br>lausn. | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u>  | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|--|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Irland                        | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien | Meronem IV 0.5 g<br>powder for solution for<br>injection or infusion.                      | 0.5g          | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Irland                        | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien | Meronem IV 1 g<br>powder for solution for<br>injection or infusion.                        | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien | MERREM 500 mg<br>polvere per soluzione<br>iniettabile per uso<br>endovenoso                | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg                              |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien | MERREM 1000 mg<br>polvere per soluzione<br>iniettabile per uso<br>endovenoso               | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g                                  |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien | MERREM 500 mg<br>polvere e solvente per<br>soluzione iniettabile<br>per uso intramuscolare | 500 mg        | Pulver och vätska till<br>injektionsvätska,<br>lösning               | Intramuskulär<br>användning      | 500 mg/2 ml<br>(ej marknadsförd)    |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien | MERREM 250 mg<br>polvere e solvente per<br>soluzione iniettabile<br>per uso endovenoso     | 250 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 250 mg/5 ml<br>(ej marknadsförd)    |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u>   | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|---|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien       | MERREM 500 mg<br>polvere e solvente per<br>soluzione iniettabile<br>per uso endovenoso  | 500 mg        | Pulver och vätska till<br>injektions-<br>/infusionsvätska,<br>lösning  | Intravenös<br>användning         | 500 mg/10 ml<br>(ej marknadsförd)   |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien       | MERREM 1000 mg<br>polvere e solvente per<br>soluzione iniettabile<br>per uso endovenoso | 1 g           | Pulver och vätska till<br>injektions-<br>/infusionsvätska,<br>lösning. | Intravenös<br>användning         | 1g/20 ml<br>(ej marknadsförd)       |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien       | MERREM 250 mg<br>polvere e solvente per<br>soluzione per infusione                      | 250 mg        | Pulver och vätska till<br>infusionsvätska,<br>lösning.                 | Intravenös<br>användning         | 250 mg/100 ml<br>(ej marknadsförd)  |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien       | MERREM 500 mg<br>polvere e solvente per<br>soluzione per infusione                      | 500 mg        | Pulver och vätska till<br>infusionsvätska,<br>lösning.                 | Intravenös<br>användning         | 500 mg/100 ml<br>(ej marknadsförd)  |
| Italien                       | AstraZeneca S.p.A.<br>Palazzo Volta<br>Via Francesco Sforza<br>20080 Basiglio (Milano)<br>Italien       | MERREM 1000 mg<br>polvere e solvente per<br>soluzione per infusione                     | 1 g           | Pulver och vätska till<br>infusionsvätska,<br>lösning.                 | Intravenös<br>användning         | 1 g/100 ml<br>(ej marknadsförd)     |
| Lettland                      | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem 500mg   | 500mg         | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning   | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u>   | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|---|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Lettland                      | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem 1g  | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Litauen                       | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem IV  | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/10 ml                        |
| Litauen                       | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem IV  | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/20 ml                            |
| Luxemburg                     | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat<br>110 1180 Brussel,<br>Belgien                              | Meronem IV 500mg  | 500mg         | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Luxemburg                     | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat<br>110 1180 Brussel,<br>Belgien                              | Meronem IV 1g   | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Malta                         | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem IV 0.5 g<br>powder for solution for<br>injection or infusion. | 0.5g          | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Malta                         | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem IV 1 g<br>powder for solution for<br>injection or infusion.   | 1g            | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |



| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u> | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|-------------------------|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Nederländerna                 | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE, Zoetermeer,<br>Nederländerna                          | Meronem i.v.            | 250 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | Under avregistrering                |
| Nederländerna                 | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE, Zoetermeer,<br>Nederländerna                          | Meronem i.v.            | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Nederländerna                 | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE, Zoetermeer,<br>Nederländerna                          | Meronem i.v.            | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Norge                         | AstraZeneca AS<br>Hoffsveien 70<br>B/Postboks 200<br>Vinderen<br>0319 OSLO<br>Norge                     | Meronem                 | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Norge                         | AstraZeneca AS<br>Hoffsveien 70<br>B/Postboks 200<br>Vinderen<br>0319 OSLO<br>Norge                     | Meronem                 | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |
| Polen                         | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem                 | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Polen                         | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien | Meronem                 | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>   | <u>Läkemedlets namn</u> | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>                                       | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|--|-------------------------|---------------|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| Portugal                      | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira,<br>n.º 7, Valejas<br>2745-663 Barcarena,<br>Portugal | Meronem                 | 500mg         | Pulver till injektionsvätska, lösning                       | Intramuskulär användning         | 500 mg/2 ml<br>(ej marknadsförd)    |
| Portugal                      | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira,<br>n.º 7, Valejas<br>2745-663 Barcarena,<br>Portugal | Meronem                 | 500mg         | Pulver till infusionsvätska, lösning                        | Intravenös användning            | 500 mg/20 ml                        |
| Portugal                      | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira,<br>n.º 7, Valejas<br>2745-663 Barcarena,<br>Portugal | Meronem                 | 1 g           | Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning | Intravenös användning            | 1g/30 ml                            |
| Rumänien                      | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien                      | Meronem i.v. 500 mg     | 500 mg        | Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning | Intravenös användning            | 500 mg/20 ml                        |
| Rumänien                      | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien                      | Meronem i.v. 1g         | 1g            | Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning | Intravenös användning            | 1g/30 ml                            |
| Slovakien                     | AstraZeneca UK Ltd.<br>Silk Road Business Park 1<br>Macclesfield<br>Cheshire SK10 2NA<br>Storbritannien                | Meronem 500mg i.v.      | 500 mg        | Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning | Intravenös användning            | 500 mg/20 ml                        |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>   | <u>Läkemedlets namn</u>  | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u>   |
|-------------------------------|--|--|---------------|--|----------------------------------|---|
| Slovenien                     | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>Storbritannien                                 | Meronem 500mg<br>prasek za raztopino za<br>injiciranje ali<br>infundiranje | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 50 mg/ml  |
| Slovenien                     | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>Storbritannien                                 | Meronem 1g prasek za<br>raztopino za injiciranje<br>ali infundiranje       | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 50 mg/ml  |
| Spanien                       | AstraZeneca Farmacéutica<br>Spain, S.A.<br>C/ Serrano Galvache<br>56 Edificio Roble<br>28033 Madrid<br>Spanien | Meronem I.V., 500  | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml  |
| Spanien                       | AstraZeneca Farmacéutica<br>Spain, S.A.<br>C/ Serrano Galvache<br>56 Edificio Roble<br>28033 Madrid<br>Spanien | Meronem I.V., 1000   | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml  |
| Sverige                       | AstraZeneca AB<br>S-15185 Södertälje<br>Sverige  | Meronem  | 500 mg        | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/10 ml<br>injektion eller<br>variabel<br>koncentration för<br>infusion. |
| Sverige                       | AstraZeneca AB<br>S-15185 Södertälje<br>Sverige  | Meronem  | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/20 ml för<br>injektion eller<br>variabel<br>koncentration för<br>infusion. |

| <u>Medlemsstat<br/>EU/EEA</u> | <u>Innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</u>  | <u>Läkemedlets namn</u> | <u>Styrka</u> | <u>Läkemedelsform</u>  | <u>Administrerings-<br/>sätt</u> | <u>Innehåll<br/>(Koncentration)</u> |
|-------------------------------|---|-------------------------|---------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Storbritannien                | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien | Meronem IV 500mg        | 500mg         | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 500 mg/20 ml                        |
| Storbritannien                | AstraZeneca UK Limited<br>600 Capability Green<br>Luton<br>Bedfordshire LU1 3LU<br>Storbritannien | Meronem IV 1g           | 1 g           | Pulver till<br>injektionsvätska eller<br>infusionsvätska,<br>lösning | Intravenös<br>användning         | 1g/30 ml                            |

## **BILAGA II**

### **EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV MERONEM OCH ASSOCIERADE NAMN (SE BILAGA I)

Meropenem är ett antibakteriellt läkemedel som tillhör gruppen betalaktamer. Det tillhör klassen karbapenemer och har ett brett spektrum av antibakteriell aktivitet *in vitro* mot grampositiva och gramnegativa aeroba och anaeroba patogener, inklusive *Enterobacteriaceae* som producerar ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) och kromosomalt medierad AMpC-betalaktamas. I likhet med andra betalaktamantibiotika hämmar Meropenem bakteriers cellväggssyntes, men dessutom är det resistent mot nedbrytning av betalaktamaser och cefalosporinaser.

CHMP noterade att omfattningen för detta förfarande för harmonisering av produktresuméerna omfattar två styrkor (500 mg och 1 g) av den unika intravenösa läkemedelsformen.

Ett antal områden där produktinformationen för meropenem skiljer sig åt mellan länderna granskades av CHMP, och en uppdaterad produktinformation antogs. Huvudområdena för harmonisering var följande:

#### - Kvalitet

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in en harmonisering av modul 3. Den aktiva substansen meropenemtrihydrat framställs av två olika tillverkare. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japan) var den ursprungliga tillverkaren och ACS Dobfar SpA (Milano, Italien) är en alternativ tillverkare av både intermediären HECA och det rena, sterila meropenemtrihydratet. Den senare tillverkaren är också godkänd i huvuddelen av medlemsstaterna och nämns därför även i harmoniseringsdokumentationen.

De uppgifter som presenterades avspeglar de som för närvarande är godkända för Dainippon Sumitomo Pharma och för ACS Dobfar SpA och inkluderar ytterligare uppgifter samt de ändringar som har gjorts till dags dato.

De uppgifter som har lämnats för kvalitetsmodulen och som avser läkemedlets stabilitet kompletteras med de senaste kommersiella uppgifterna som ger stöd för en hållbarhet på 4 år om läkemedlet förvaras vid högst 30 °C.

Även de avsnitt av produktresumén som gäller kvalitetsaspekter av dokumentationen, särskilt avsnitt 6.3 och avsnitt 6.4, harmoniserades. Innehavaren av godkännandet för försäljning har åtagit sig att lämna ytterligare data inom den tidsperiod som anges i dennes åtagandebrev av den 23 juli 2009.

#### - Säkerhet och effekt

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

#### **Pneumoni, inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni**

I det kliniska program som lämnades in vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning beskrevs 6 kliniska studier med ca 1 200 patienter, varav ca 650 behandlades med meropenem. Till dessa studier rekryterades patienter med nedre luftvägsinfektioner, vilket var ändamålsenligt vid den tidpunkten. Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll en översikt över patogener relevanta för nedre luftvägsinfektioner, inklusive MIC-data för de vanliga nedre luftvägspatogener som hade isolerats.

Trots att det är vedertaget att inte alla patienter med samhällsförvärd pneumoni behöver behandlas med en karbapenem hävdade innehavaren av godkännandet för försäljning att begränsning av indikationen till endast svåra fall inte är nödvändig, eftersom svårighetsgraden impliceras redan av administreringsvägen för läkemedlet och andra aspekter av märkningen. Utifrån samtliga uppgifter

ansåg CHMP att det inte fanns något tvingande behov av att kvalificera samhällsförvärd pneumoni eftersom man inte förväntar sig att sjukvårdspersonal ska tillgripa intravenös behandling för lindrig samhällsförvärd pneumoni.

Med hänsyn till avsedda patogener och dessa infektioners potentiella svårighetsgrad, nyligen genomförda kliniska studier, klinisk praxis, det aktuella mikrobiologiska läget, internationella och nationella riktlinjer och med tanke på korrekt antibiotikaanvändning kan meropenem betraktas som en lämplig antibakteriell behandling vid sjukhusförvärd pneumoni. Trots att bakteriologin för nosokomial pneumoni och respiratorassocierad pneumoni är likartad skiljer sig svårighetsgraden med avseende på patienternas allmäntillstånd och behandlingsutfallen tillräckligt för att det ska anses att effekten vid respiratorassocierad pneumoni inte kan extrapoleras från effekten vid nosokomial pneumoni. Dessutom har meropenem inte utvärderats formellt i en klinisk prövning för behandling av respiratorassocierad pneumoni. Därför godtog CHMP att svårighetsgraden med avseende på patienternas allmäntillstånd och behandlingsutfallet skiljer sig tillräckligt mycket för att det inte ska gå att extrapolera effekten vid respiratorassocierad pneumoni från effekten vid sjukhusförvärd pneumoni.

CHMP enades slutligen om följande indikation:

### ***Pneumoni, inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni***

Det ska också noteras att samma överväganden gäller för både barn och vuxna. När det gäller den pediatrika populationen är CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att ”3 månader” ska anges som nedre åldersgräns men anser att möjligheten att behandla barn under 3 månaders ålder inklusive nyfödda ska behållas.

### **Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros (CF)**

I det kliniska program som lämnades in vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning beskrevs 1 klinisk studie med 40 patienter, varav 27 behandlades med meropenem. Data från denna och från ytterligare en studie med 122 patienter (varav 70 fick meropenem i kombination med tobramycin) som genomfördes efter den första registreringen visar att meropenem har effekt vid behandling av nedre luftvägsinfektioner hos patienter med CF och har motsvarande effekt som ceftazidim enbart eller i kombination med tobramycin. Dessutom presenterades MIC-data för vanliga lungpatogener isolerade inom två studier med CF-patienter.

Utifrån nya känslighetsdata för europeiska isolat från olika övervakningsprogram och i ljuset av kliniska data föreslår Astra Zeneca att *P. aeruginosa* och *Burkholderia cepacia* ska listas bland de arter som kan vara resistenta mot meropenem. Trots att andra läkemedel har aktivitet mot *P. aeruginosa* föredrar specialisterna att kunna välja mellan olika läkemedel för att kunna hantera problem med tillfälligt minskad känslighet (dvs. växelbruk av antibiotika), allergi eller andra typer av intolerans. De flesta specialister skulle rekommendera att en kombination av antibiotika används för behandling av patienter med CF, inklusive kombinationer som administreras intravenöst, oralt eller genom inhalation. Innehavaren av godkännandet för försäljning diskuterade bevisen för nyttan av Meronem från prövningar, data från nationella och internationella humanitära program med namngivna patienter och jämförande studier. Även alternativa behandlingar diskuterades. Vid CF är det viktigt för livskvaliteten och patientens överlevnad att lungfunktionen förbättras efter en akut pulmonell försämring eftersom lungfunktionen är den bästa prediktorn för mortalitet. Därför är förbättring av lungfunktionen den viktigaste nyttan av behandling med meropenem. Det finns sparsamt med adekvata data från kliniska prövningar med CF-patienter som kan användas som underlag för en hållbar bedömning av nyttan, men två nyligen genomförda studier med utvärdering av meropenem i kombination med tobramycin diskuterades av innehavaren av godkännandet för försäljning, varav den ena fortfarande är en av de mest omfattande prövningar som har genomförts med CF-patienter. En förbättring av lungfunktionen är också uppenbar från två humanitära program med meropenembehandling av CF-patienter som diskuteras av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Även Meronems säkerhet vid CF enligt prövningar, nationella och internationella humanitära program med namngivna patienter och jämförande studier mellan meropenem och tobramycin eller ceftazidin diskuterades. Innehavaren av godkännandet för försäljning sökte dessutom i patientsäkerhetsdatabasen efter fall med en sjukdomshistoria med CF. Sammanlagt 484 händelser identifierades i 273 fall, vilka sammanfattades och diskuterades av innehavaren av godkännandet för försäljning. Innehavaren av godkännandet för försäljning har inte tagit emot några rapporter om biverkningar i samband med inhalerat eller nebuliserat meropenem. Utifrån diskuterade data drog innehavaren av godkännandet för försäljning slutsatsen att den säkerhetsprofil som rapporterats för patientpopulationen med CF motsvarar den generellt rapporterade och att meropenem tolereras väl. Illamående och förändringar vid test av leverfunktionen är några av de vanligaste riskerna, och dessa biverkningar var reversibla när läkemedlet sattes ut.

CHMP ansåg att de argument innehavaren av godkännandet för försäljning framförde var tillfredsställande och godkände att det specifika omnämmandet av cystisk fibros i indikationsavsnittet skulle placeras direkt under nedre luftvägsinfektioner.

### ***Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros***

När det gäller den pediatrika populationen var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att ”3 månader” ska anges som nedre åldersgräns men ansåg att möjligheten att behandla barn under 3 månaders ålder inklusive nyfödda ska behållas.

### **Komplicerade urinvägsinfektioner (komplicerade UVI)**

Hittills har 7 UVI-studier sponsrade av AstraZeneca (AZ) genomförts. Alla dessa studier (1 pivotal studie och 6 stödstudier) har tidigare lämnats in i den ursprungliga ansökningen om godkännande för försäljning. I AZ-studierna var de komplicerade urinvägsinfektionerna associerade till strukturella och/eller funktionella avvikelser så som prostatahypertrofi, hydronefros, neurogen blåsa, vesikouretär reflux, striktur, njursten, tumörer, övre urinvägsinfektion eller prolaps, ineliggande urinkateter eller samtidig urologiskt diagnostiskt eller kirurgiskt förfarande. Även MIC-data bifogades.

Lämpligheten av karbapenemer, inklusive meropenem, vid urinvägsinfektioner stöds av kliniska studier och klinisk erfarenhet. Kliniska riktlinjer rekommenderar penemer vid komplicerade urinvägsinfektioner utan att göra åtskillnad mellan läkemedlen med avseende på effekt och säkerhet. Med hänsyn till kunskapen om den farmakologiska klassen penemer, det aktuella mikrobiologiska läget, klinisk praxis och kliniska rekommendationer, det medicinska behovet av penemer i vissa situationer och med tanke på att meropenemer endast ska användas vid svåra bakterieinfektioner som misstänks vara eller är orsakade av patogener som är resistenta mot andra betalaktamer och känsliga för meropenem ansåg CHMP följaktligen att följande ordalydelse för meropenem i produktresuméns avsnitt om terapeutiska indikationer var godtagbar:

### ***Komplicerade urinvägsinfektioner***

Det ska noteras att samma överväganden gäller för både barn och vuxna med komplicerade urinvägsinfektioner. När det gäller den pediatrika populationen var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att ”3 månader” ska anges som nedre åldersgräns men ansåg att möjligheten att behandla barn under 3 månaders ålder inklusive nyfödda ska behållas.

### **Komplicerade intraabdominella infektioner**

I det kliniska program som lämnades in vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning beskrevs 5 kliniska studier med ca 1 150 patienter med komplicerade intraabdominella infektioner, varav ca 580 behandlades med meropenem. Sedan den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning har ytterligare 5 kliniska studier genomförts med ca 650 patienter (inga uppgifter om antalet patienter som behandlades med meropenem finns tillgängliga). Innehavaren av godkännandet för försäljning listade också patogener relevanta för intraabdominella infektioner, inklusive MIC-data för vanliga patogener från intraabdominella infektioner som isolerats inom de kliniska studierna.



CHMP noterade att den föreslagna indikationen vid komplicerade intraabdominella infektioner överensstämmer med den kliniska dokumentationen och den kliniska erfarenheten inom området. Meropenem nämns som ett rekommenderat läkemedel i behandlingsriktlinjer och indikationen ”intraabdominella infektioner” är godkänd i alla de 29 europeiska länderna. Följaktligen godkände CHMP att följande ordalydelse för den terapeutiska indikationen var lämplig:

### ***Komplicerade intraabdominella infektioner***

Övervägandena för intraabdominella infektioner är desamma för barn som för vuxna. När det gäller den pediatrika populationen var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att ”3 månader” ska anges som nedre åldersgräns men ansåg att möjligheten att behandla barn under 3 månaders ålder inklusive nyfödda ska behållas.

### **Infektioner intra- och postpartum**

I det kliniska program som lämnades in vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning beskrevs 1 klinisk studie med ca 500 patienter med komplicerade obstetriska och gynekologiska infektioner, varav ca 250 behandlades med meropenem. Data från denna studie visade att meropenem var högeffektivt för behandling av bakteriella gynekologiska infektioner. Den kliniska och bakteriologiska effekten av meropenem som monoterapi motsvarade effekten av kombinationsbehandling med klindamycin plus gentamicin. MIC-data för vanliga gynekologiska patogener isolerade från den kliniska studie som ingick i den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning presenterades.

CHMP ansåg att det skulle vara orimligt att fästa vikt vid vissa undergrupper av gynekologiska infektioner eftersom bevisnivån generellt var låg för gynekologiska infektioner, särskilt vid närmare granskning av specifika undergrupper av indikationer som episiotomi och endometrit. Av detta skäl ansåg CHMP det lämpligare att sammanföra dessa undergrupper av infektioner under generella termer och godkände därför följande indikation:

### ***Infektioner intra- och postpartum***

Det noterades att denna indikation hävdades för vuxna och barn, men innehavaren av godkännandet för försäljning gav inga dosrekommendationer för den pediatrika populationen, vilket dock är godtagbart med tanke på de gynekologiska infektioner som anges som indikation.

### **Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner**

I det kliniska program som lämnades in vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning beskrevs 6 kliniska studier med ca 950 patienter med komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner, varav ca 470 behandlades med meropenem. Sedan den ursprungliga ansökningen om godkännande för försäljning har ytterligare 2 kliniska studier genomförts med ca 1 050 patienter, varav ca 520 patienter fick meropenem.

CHMP ansåg att den kliniska dokumentation som lämnades in av innehavaren av godkännandet för försäljning inte bidrog väsentligt till bedömningen eftersom studierna inkluderade en blandning av breda hudinfektioner utan robust dokumentation om svår cellulit, vilket inte är helt relevant med tanke på intresset för penemer. Däremot stöds intresset för att använda karbapenemer, inklusive meropenem, vid svåra hud- och mjukdelsinfektioner nu av klinisk erfarenhet. Med hänsyn till penemers mikrobiologiska aktivitet, det aktuella mikrobiologiska läget, klinisk praxis, det medicinska behovet av penemer i vissa situationer och det faktum att meropenem är avsett endast för svåra bakterieinfektioner som misstänks vara eller är orsakade av patogener som är resistenta mot andra betalaktamer och känsliga för meropenem ansåg CHMP följaktligen att följande indikation är godtagbar:

### ***Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner***

Det noterades att samma överväganden gäller för både barn och vuxna med komplicerade hud- och mjukdelinfektioner. När det gäller den pediatrika populationen var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att ”3 månader” ska anges som nedre åldersgräns men ansåg att möjligheten att behandla barn under 3 månaders ålder inklusive nyfödda ska behållas.

### **Akut bakteriell meningit**

I det kliniska program som lämnades in vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning beskrevs 4 kliniska studier med ca 220 patienter med meningit, varav ca 120 behandlades med meropenem. Data från dessa studier visade att meropenem hade effekt vid behandling av bakteriell meningit och hade motsvarande effekt som cefotaxim/ceftriaxon. MIC-data för vanliga meningitpatogener isolerade från de kliniska studierna ingick i den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning.

Studierna 3591IL/0065 och 3591IL/0022 inkluderade endast pediatrika patienter, men studierna 3591IL/0020 och 3591IL/0021 inkluderade både pediatrika och vuxna patienter. Meropenems lämplighet för behandling av akut bakteriell meningit hos vuxna bygger på den utvärdering hos vuxna som avses ovan plus en extrapolering av effekten från den mycket större gruppen barn med meningit som också utvärderades. Denna extrapolering bedöms som giltig eftersom patofysiologin för meningit och dess bakteriella etiologi i huvudsak är desamma hos vuxna som hos barn, med kännedom om dosförhållandet mellan vuxna och barn (40 mg/kg hos barn motsvarar en enhetsdosen 2 g hos vuxna).

Trots att otillräckliga kliniska data tillhandahölls bör dock detta läkemedels kliniska intresse inte avfärdas, särskilt när det gäller resistenta gramnegativa stammar som producerar ESBL. Det anses nu att klinisk erfarenhet ger stöd för användning av meropenem vid meningit och användningen ingår i behandlingsriktlinjer. Med hänsyn till meropenems mikrobiologiska aktivitet, det aktuella mikrobiologiska läget, klinisk praxis, det medicinska behovet av penemer i vissa situationer och det faktum att meropenem är avsett endast för svåra bakterieinfektioner som misstänks vara eller är orsakade av patogener som är resistenta mot andra betalaktamer och känsliga för meropenem, ansåg CHMP följaktligen att indikationen ”akut bakteriell meningit” är godtagbar.

När det gäller den pediatrika populationen var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att ”3 månader” ska anges som nedre åldersgräns men ansåg att möjligheten att behandla barn under 3 månaders ålder inklusive nyfödda ska behållas. Även om bevisnivån var lägre för vuxna än för barn ansåg CHMP att meropenem är ett adekvat alternativ för behandling även av fall av meningit hos vuxna.

Därför godkände CHMP följande ordalydelse:

### ***Akut bakteriell meningit***

#### **Behandling av febrila neutropena patienter**

I det kliniska program som lämnades in vid tidpunkten för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning beskrevs 2 kliniska studier med ca 470 patienter, varav ca 230 behandlades med meropenem.

CHMP noterade att indikationen neutropeni för närvarande är godkänd i de flesta av medlemsstaterna. Intresset av att använda meropenem som empirisk behandling av febril neutropeni stöds av klinisk erfarenhet och ingår i behandlingsriktlinjerna. Med hänsyn till de bakterier som är involverade vid detta tillstånd, det aktuella mikrobiologiska läget, klinisk praxis, det medicinska behovet av penemer i vissa fall och det faktum att meropenem är avsett endast för svåra bakterieinfektioner som misstänks vara eller är orsakade av patogener som är resistenta mot andra betalaktamer och känsliga för meropenem ansåg CHMP följaktligen att indikationen för ”*behandling av febril neutropeni*” är godtagbar.

Det noterades att samma överväganden gäller för både barn och vuxna. När det gäller den pediatrika

populationen var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om att ”3 månader” ska anges som nedre åldersgräns men ansåg att möjligheten att behandla barn under 3 månaders ålder inklusive nyfödda ska behållas.

CHMP enades om följande harmoniserade indikation:

***Meropenem kan användas för hantering av neutropena patienter med feber som misstänks vara eller är orsakad av en bakteriell infektion***

Ur ett begreppsmässigt perspektiv kan kombinationer av antibakteriella medel från olika klasser täcka in patogener som inte misstänks föreligga, förbättra täckningen för antibiotikaresistenta patogener som *P. aeruginosa*, förhindra eller minska antibiotikaresistens och ge bättre kliniska och bakteriologiska utfall. Detta kan också bidra till att minska resistensen genom minskad sjukhusöverföring av inadekvat behandlade infektioner orsakade av antibiotikaresistenta patogener. Beslutet att använda meropenem som en del av kombinationsregim kommer att fattas av sjukvårdspersonal som tar hänsyn till individuella patienters egenskaper, den infektion som behandlas, den dominerande lokala bakteriefloran och de ingående bakteriernas antibiotikakänslighetsprofiler.

Säkerhetsprofilen bygger primärt på kliniska prövningar med monoterapi, och antalet rapporter efter det att läkemedlet släpptes ut på marknaden om biverkningar hos patienter som har fått biterapi är lågt. Därför skulle det inte gå att extrapolera från dessa rapporter.

CHMP ansåg att det inte fanns något tvingande behov av ett specifikt påstående om kombinationsstrategier i produktresumén eftersom klinisk praxis styrs av nationella riktlinjer, såsom anges i produktresuméns avsnitt 4.1:

***Nationella riktlinjer för användning av antibakteriella medel ska beaktas.***

#### **Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt**

Sammanfattningsvis harmoniserade CHMP doseringen för både vuxna och ungdomar och för barn med en kroppsvikt över 50 kg till 500 mg eller 1 g (som ska administreras var 8:e timme) och för barn från 3 månaders ålder (och under) upp till 11 års ålder och med en kroppsvikt på upp till 50 kg till en dos på 10 eller 20 mg/kg (som administreras var 8:e timme) för följande indikationer:

- Pneumoni, inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Infektioner intra- och postpartum (endast för vuxna)
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

För ovannämnda indikationer ansåg CHMP med tanke på läkemedlets säkerhetsprofil att doser över 1 g som intravenös bolusinjektion till vuxna och 20 mg/kg som intravenös bolusinjektion till barn inte bör överskridas. CHMP godkände tillägg av följande påstående i produktresuméns avsnitt 4.2:

***Begränsat med säkerhetsdata finns för 2 g intravenös bolusinjektion eller motsvarande pediatrika dos på 40 mg/kg för bolusinjektion***

För bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om den föreslagna dosregimen, inklusive doseringen 2 g/8 timmar för vuxna och ungdomar och för barn med en kroppsvikt över 50 kg och doseringen 40 mg/kg/8 timmar för barn från 3 månaders ålder (och under) upp till 11 års ålder och upp till kroppsvikten 50 kg, eftersom högre doser specifikt krävs för behandling av infektioner orsakade av *Acinetobacter* eller *P. aeruginosa*. Lägre doser för behandling av sådana infektioner ska undvikas på grund av risken för suboptimala koncentrationer.

För indikationen akut bakteriell meningit var CHMP ense med innehavaren av godkännandet för försäljning om förslaget på dosregim, inklusive exklusivt högre doser på 2 g som ska administreras var

8:e timme för både vuxna och ungdomar och för barn med en kroppsvikt över 50 kg. För barn från 3 månaders ålder (och under) upp till 11 års ålder och med en kroppsvikt upp till 50 kg godkändes en dos på 40 mg/kg som administreras var 8:e timme.

För alla indikationer ansågs det att ingen dosjustering krävdes för patienter med nedsatt leverfunktion och för äldre med normal njurfunktion eller kreatiniclearancevärden över 50 ml/min. När det gäller doseringen för äldre ansåg CHMP att en ålder över 65 år inte i sig utgör ett problem vid administrering av läkemedel, om inte patientens kliniska status och njurfunktion är påtagligt förändrad.

När det gäller doseringsscheman för vuxna med nedsatt njurfunktion hävdade innehavaren av godkännandet för försäljning att dosjustering av den övre gränsen från 1 g till 2 g inte har studerats men har en bred användning inom klinisk praxis.

Rekommendationen från innehavaren av godkännandet för försäljning om administrering under 15 till 30 minuter bygger på doseringsrekommendationer som har använts vid effektstudier genomförda som stöd för registreringen av meropenem.

#### **Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer**

CHMP godkände att följande information lades till av innehavaren av godkännandet för försäljning i produktresuméns avsnitt 4.3 om överkänslighet mot något annat antibakteriellt läkemedel av karbapenemtyp och svår överkänslighet (t.ex. anafylaktiska reaktioner, svåra hudreaktioner) mot någon annan typ av antibakteriellt läkemedel av betalaktamtyp (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).

*Överkänslighet mot någon annan typ av antibakteriellt läkemedel av karbapenemtyp.  
Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot någon annan typ av antibakteriellt läkemedel av betalaktamtyp (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).*

#### **Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet**

CHMP noterade att säkerhetsprofilen för meropenem är välkänd och att överkänslighet, inklusive allvarliga reaktioner, anses typisk för klassen karbapenemer. Med tanke på detta sågs avsnitt 4.4 över och ändringar gjordes i de stycken som gällde överkänslighet och magtarmsystemet.

CHMP föreslog att informationen om kramper och leverreaktioner skulle behållas eftersom förskrivare bör uppmärksammas på behovet av väl övervägd användning av meropenem med tanke på båda typerna av biverkning.

CHMP ansåg att den information som lämnades av innehavaren av godkännandet för försäljning var otillräcklig och inte tillräckligt övertygande för att övervakning av behandlingen på grund av giftverkan på levern skulle kunna strykas.

#### **Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

CHMP ansåg att samadministrering av probenecid och meropenem inte förväntas ha kliniska följder, med tanke på den begränsade ökningen. CHMP godkände att valproinsyra skulle undvikas under behandling med Meronem. När det gäller potentiell interaktion med antikoagulantia vidhåller CHMP slutligen sin ståndpunkt att effekten av orala antikoagulantia kan öka om de används samtidigt med antibiotika.

#### **Avsnitt 4.6 – Gravitet och amning**

CHMP instämde i att den aktualiserade harmoniserade ordalydelse som föreslogs för avsnitt 4.6, Gravitet och amning, var i linje med vägledningsdokumentet ”Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation” (EMA/CHMP/203927/2005, juli 2008).

#### **Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Data saknas, men Meronem förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

CHMP godkände det påstående som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

#### **Avsnitt 4.8 – Biverkningar**

CHMP noterade att det i data från studier och översikter som tillhandahållits av innehavaren av godkännandet för försäljning rapporteras om några få fall av kramper vid behandling med meropenem. Eftersom denna reaktion anses vara relevant för klassen karbapenemer och eftersom en ordalydelse ingår i produktresuméns avsnitt 4.4 för andra karbapenemer godkände CHMP följande påstående i avsnitt 4.4 i produktresumén för Meronem:

***I sällsynta fall har krampanfall rapporterats under behandling med karbapenemer, inklusive meropenem (se avsnitt 4.8).***

CHMP godkände därför att de två biverkningarna ”förhöjt blodkreatinin” och ”förhöjd halt av ureakväve i blodet” skulle inkluderas i den harmoniserade produktresumén för Meronem som ”mindre vanliga biverkningar”.

#### **Avsnitt 4.9 – Överdoser**

CHMP instämmer i att avsiktlig överdosering av Meronem är osannolik. Däremot kan oavsiktlig överdosering förekomma, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med normal njurfunktion sker snabb eliminering via njurarna. Hemodialys avlägsnar Meronem och dess metaboliter.

#### **Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper**

CHMP noterade att EU-länderna själva inte anser att brytpunkter enligt den amerikanska brytpunktskommittén, CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute), krävs utöver EUCAST-brytpunkterna. CHMP ansåg därför enhälligt att det inte finns något behov av CLSI-brytpunkter så snart EUCAST-brytpunkter finns att tillgå. Följaktligen ströks stycket om CLSI-brytpunkter och endast EUCAST-information angavs i den harmoniserade produktresumén för EU.

Ändringar gjordes också av tabellen över antibakteriellt spektrum.

Slutligen gjordes en översyn av ”Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem” och ”Organismer med inherent resistens”.

## **Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper**

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning för detta avsnitt och ansåg det godtagbart. Särskilt delavsnittet om nyfödda uppskattades. CHMP antog en harmoniserad text för detta avsnitt.

## **Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter**

CHMP ansåg att meropenem har en relativt låg akut toxicitet, även om effekter på njurarna har observerats hos möss vid 2 200 mg/kg, hos hundar vid 2 000 mg/kg och hos apor vid 500 mg/kg. CHMP godkände de ytterligare ändringarna i detta avsnitt av produktresumén, där effekten på njurarna hos möss, hundar och apor tas upp. Dessutom gjordes ytterligare ändringar där även effekterna på CNS hos gnagare lades till i avsnitt 5.3 i produktresumén.

## **Avsnitt 6.1 – Förteckning över hjälpämnen**

Utifrån inlämnade kvalitetsdata godkände CHMP att vattenfritt natriumkarbonat är den enda inaktiva ingrediensen i läkemedlet. Det tillsattes för att bidra till upplösningen av bulkläkemedlet genom att höja lösningens pH över pKa-värdet för karboxylgruppen i meropenem.

## **Avsnitt 6.2 – Inkompatibiliteter**

Utifrån inlämnade kvalitetsdata godkände CHMP att detta läkemedel inte får blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns i avsnitt 6.6.

## **Avsnitt 6.3 – Hållbarhet**

De uppgifter som har lämnats för kvalitetsmodulen när det gäller läkemedlets stabilitet kompletteras med de senaste kommersiella uppgifterna som ger stöd för en hållbarhet på 4 år om läkemedlet förvaras vid högst 30 °C. CHMP godkände att ”omedelbar användning” skulle läggas in för rekonstituerade lösningar, särskilt eftersom snabb nedbrytning av glukos 5 % sker. I avsnitt 6.3 av produktresumén anges det därför att rekonstituerade lösningar ska användas inom 1 timme (detta innefattar beredning av den rekonstituerade lösningen och varaktigheten av den intravenösa injektionen eller infusionen av den rekonstituerade lösningen).

## **Avsnitt 6.4 – Särskilda förvaringsanvisningar**

Utifrån inlämnade kvalitetsdata drog CHMP slutsatsen att läkemedlet ska förvaras vid högst 30°C och att den rekonstituerade lösningen inte får frysas.

## **Avsnitt 6.5 – Förpackningstyp och innehåll**

CHMP såg över texten i detta avsnitt utifrån inlämnade kvalitetsdata och angav att läkemedlet levereras i förpackningar med 1 eller 10 injektionsflaskor och att alla förpackningsstorlekar eventuellt inte kommer att marknadsföras.

## **Avsnitt 6.6 – Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Utifrån inlämnade kvalitetsdata drog CHMP slutsatsen att meropenem som ska användas för intravenös bolusinjektion ska konstitueras med sterilt vatten för injektionsvätskor och att meropenemflaskor kan konstitueras direkt med 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion.

## **SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

CHMP har rekommenderat ändring av det godkännande för försäljning/de godkännanden för försäljning för vilket/vilka produktresuméer, märkning och bipacksedel finns i bilaga III för Meronem med synonymer (se bilaga I) av nedanstående skäl. Villkoren för godkännandet för försäljning är angivna i bilaga IV.

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresuméer, märkning och bipacksedel.

- Produktresuméer, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.

**BILAGA III**  
**PRODUKTRESUMÉ,  
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

**OBS! Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version som gäller vid tidpunkt för Kommissionens beslut.**

**Efter Kommissionens beslut kommer Medlemsstaternas läkemedelsmyndigheter i samarbete med Referensmedlemsstaten att uppdatera produktinformationen som tillämpligt. Därför utgör denna produktresumé, märkning eller bipacksedel inte nödvändigtvis gällande text.**



## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meronem och associerade namn (se bilaga I) 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Meronem och associerade namn (se bilaga I) 1 g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meronem och associerade namn (se bilaga I) 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meronem och associerade namn (se bilaga I) 1 g

Varje injektionsflaska innehåller meropenetrihydrat motsvarande 1g vattenfritt meropenem.

Hjälpämnen:

Varje 500 mg injektionsflaska innehåller 104 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 2,0 mekv av natrium (cirka 45 mg).

Varje 1 g injektionsflaska innehåller 208 mg natriumkarbonat som motsvarar cirka 4,0 mekv av natrium (cirka 90 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Vitt till ljusgult pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Meronem är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn över 3 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Pneumoni, inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade intra-abdominella infektioner
- Intra- och post-partuminfektioner
- Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar
- Akut bakteriell meningit

Meronem kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

Dosen av meropenem och behandlingstiden bestäms med hänsyn till typ av behandlad infektion inklusive svårighetsgrad och kliniskt svar.

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen till vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen till barn kan vara speciellt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t ex nosokomiala infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* eller *Acinetobacter spp.*

Ytterligare hänsyn bör tas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion (se även nedan)

#### Vuxna och ungdomar

| Infektion  | Dos som skall ges var 8:e timme |
|--|---------------------------------|
| Pneumoni inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni. | 500 mg eller 1 g                |
| Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros                       | 2 g                             |
| Komplicerade urinvägsinfektioner                                     | 500 mg eller 1 g                |
| Komplicerade intraabdominella infektioner                            | 500 mg eller 1 g                |
| Intra-och postpartuminfektioner                                      | 500 mg eller 1 g                |
| Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar                         | 500 mg eller 1 g                |
| Akut bakteriell meningit   | 2 g                             |
| Behandling av febrila neutropena patienter                           | 1 g                             |

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6).

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad erfarenhet beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av 2 g doser till vuxen som intravenös bolusinjektion.

#### Nedsatt njurfunktion

Dosen till vuxna och ungdomar ska anpassas när kreatininclearance är lägre än 51 ml/min, som visas nedan. Det finns begränsad erfarenhet för att stödja tillämpning av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g.

| Kreatininclearance (ml/min) | Dos (baserad på "enhetsdoser" mellan 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabell ovan) | Frekvens       |
|-----------------------------|--|----------------|
| 26-50                       | en enhetsdos   | var 12e: timme |
| 10-25                       | halv enhetsdos   | var 12:e timme |
| <10                         | halv enhetsdos   | var 24e: timme |

Meropenem elimineras vid hemodialys och hemofiltrering. Nödvändig dosering bör ges efter avslutad hemodialysbehandling.

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Dosering hos äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre med normal njurfunktion eller kreatininclearance över 50 ml/min.

#### Barn

##### *Barn under 3 månaders ålder*

Effekten och tolerabilitet hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala doseringar är inte identifierade. Det finns emellertid begränsad farmakokinetisk information som tyder på att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt 5.2).

*Barn från 3 månader till 11 år och upp till 50 kg kroppsvikt.*

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

| Infektion  | Dos som skall ges var 8:e timme |
|--|---------------------------------|
| Pneumoni inklusive samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni. | 10 eller 20 mg/kg               |
| Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros                       | 40 mg/kg                        |
| Komplicerade urinvägsinfektioner                                     | 10 eller 20 mg/kg               |
| Komplicerade intraabdominella infektioner                            | 10 eller 20 mg/kg               |
| Komplicerade infektioner i hud och mjukdelar                         | 10 eller 20 mg/kg               |
| Akut bakteriell meningit   | 40 mg/kg                        |
| Behandling av febrila neutropena patienter                           | 20 mg/kg                        |

##### *Barn med vikt över 50 kg*

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan doser på upp till 20 mg/kg ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad information beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

Överkänslighet mot andra substanser av karbapenemtyp.

Svår överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion eller svår hudreaktion) mot andra betalaktamantibiotika (t. ex. penicilliner eller cefalosporiner)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Valet av meropenem för behandling av enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda en karbapenemsubstans baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risk för karbapenemresistenta bakterier.

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och i enstaka fall fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som tidigare visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Före insättning av meropenem ska noggrann undersökning göras med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Om en svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika inklusive meropenem, de kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré i samband med administrering av meropenem eller senare (se avsnitt 4.8). Utsättning av meropenem och specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken skall inte ges.

Kramper har rapporterats i sällsynta fall under behandling med karbapenemer inklusive meropenem (se avsnitt 4.8).

Leverfunktion bör monitoreras noggrant under behandling med meropenem på grund av risk för levertoxicitet (hepatisk dysfunktion med kolestas och cytolys) (se avsnitt 4.8).

Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Ett direkt eller indirekt Coombs test kan visa positivt resultat under behandling med meropenem.

Samtidig behandling med meropenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Meronem innehåller natrium.

Meronem 500 mg: Detta läkemedel innehåller cirka 2,0 mekv av natrium per 500 mg dos vilket bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Meronem 1 g: Detta läkemedel innehåller cirka 4,0 mekv av natrium per 1 g dos vilket bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenecid har utförts.

Probenecid konkurrerar med meropenem vad gäller aktiv tubulär sekretion och hämmar därför den renala utsöndringen av meropenem med ökad eliminationshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som följd. Försiktighet krävs vid samtidig behandling med probenecid och meropenem.

Den potentiella effekten av meropenem på proteinbindning av andra läkemedel eller metabolism har inte studerats. Dock är proteinbindningen så låg att inga interaktioner med andra substanser förväntas utifrån denna mekanism.

Sänkningar av valproinsyras blodnivåer på upp till 60-100% efter två dagars samtidig behandling med karbapenemer har rapporterats. På grund av den snabbt insättande effekten och stora sänkningen är samtidig behandling inte hanterbar och skall därför undvikas (se avsnitt 4.4).

### *Orala antikoagulantia*

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöja antikoagulationseffekten. Många fall har rapporterats med ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt har fått antibakteriell behandling. Risken kan variera beroende på bakomliggande infektion, patientens ålder och allmäntillstånd så att bidraget från antibiotikum till ökningen av INR (international normalised ratio) är svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig behandling med antibiotika och orala antikoagulantia.

## **4.6 Graviditet och amning**

### *Graviditet*

Data från behandling av gravida kvinnor med meropenem saknas eller är begränsade. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en säkerhetsåtgärd bör meropenem undvikas under graviditet.

### *Amning*

Det är inte känt om meropenem utsöndras i bröstmjolk hos människa. Meropenem är spårbart i mycket låga koncentrationer i bröstmjolk hos djur. Ett beslut måste fattas antingen att avbryta amning eller att avbryta/avstå från behandling med meropenem med hänsyn till behandlingsnyttan för kvinnan.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts.

## **4.8 Biverkningar**

I en genomgång av 4872 patienter med 5026 exponeringar för meropenembehandling var diarré (2,3%), hudutslag (1,4%), illamående/kräkningar (1,4%) och inflammation vid injektionsstället (1,1%) de mest frekvent rapporterade meropenem-relaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenem-relaterade laborativa avvikelser var trombocytos (1,6%) och ökade leverenzym (1,5-4,3%).

Biverkningar listade i tabellen med frekvens ”ingen känd” observerades inte hos de 2367 patienter som var inkluderade i de kliniska studierna med intravenöst och intramuskulärt meropenem som gjordes före godkännandet för försäljning men har rapporterats efter godkännandet för försäljning.

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1**

| Organklasser                       | Frekvens       | Biverkning  |
|------------------------------------|----------------|---|
| Infektioner och infestationer      | Mindre vanliga | svampöverväxt i munhåla och underliv              |
| Blodet och lymfsystemet            | Vanliga        | trombocytemi                                      |
|                                    | Mindre vanliga | eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni |
|                                    | Ingen känd     | agranulocytos, hemolytisk anemi                   |
| Immunsystemet                      | Ingen känd     | angioödem, anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4)     |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga        | huvudvärk   |

|   |                |   |
|---|----------------|---|
| Magtarmkanalen  | Mindre vanliga | parestesier   |
|   | Sällsynta      | kramper (se avsnitt 4.4)  |
| Lever och gallvägar   | Vanliga        | diarré, kräkningar, illamående, buksmärta   |
|   | Ingen känd     | antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4)                                      |
| Hud och subkutan vävnad                                     | Vanliga        | stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, laktatdehydrogenas |
|   | Mindre vanliga | ökat bilirubin i blodet   |
|   | Vanliga        | hudutslag, klåda  |
|   | Mindre vanliga | urtikaria   |
| Njurar och urinvägar  | Ingen känd     | toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnsons syndrom, erytema multiforme           |
|   | Mindre vanliga | förhöjt serumkreatinin, förhöjt serumurea   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga        | inflammation, smärta  |
|   | Mindre vanliga | tromboflebit  |
|   | Ingen känd     | smärta vid injektionsstället  |

## 4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenheten av Meronem som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering, överensstämmer med biverkningsprofilen beskriven i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid utsättning eller dosreduktion. Symptomatisk behandling skall övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metabolit kan elimineras med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH02

#### Verkningsmekanism

Meropenems baktericida effekt utövas genom hämning av bakteriens cellväggsyntes hos grampositiva och gramnegativa bakterier via bindning till penicillin-bindande proteiner (PBP).

#### Farmakokinetiskt / Farmakodynamiskt (PK/PD) samband

I likhet med andra beta-laktamantibiotiska substanser har den tid som koncentrationerna av meropenem överskrider MIC ( $T > MIC$ ) visat sig bäst korrelera till effekten. I prekliniska modeller visade meropenem aktivitet när plasmakoncentrationen överskred MIC för den infekterande organismen under ca 40% av doseringsintervallet. Detta mål har inte etablerats kliniskt.

#### Resistensmekanismer

Bakteriers resistens mot meropenem kan orsakas av: (1) minskad permeabilitet av yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av kanaler) (2) minskad affinitet till PBP

(3) ökat uttryck av efflux-pump komponenter, och (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karapenem-resistenta organismer har rapporterats inom Europeiska Unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- eller tetracyklklasserna. Mikroorganismer kan emellertid uppvisa resistens mot fler än en grupp av antibakteriella substanser när den involverade mekanismen inkluderar impermeabilitet och/eller en effluxpump(ar).

### Brytpunkter

Kliniska brytpunkter för MIC-bestämning enligt European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) presenteras nedan.

Kliniska MIC brytpunkter för meropenem enligt EUCAST (2009-06-05, v 3.1).

| Organism  | Känsliga (S)<br>(mg/l) | Resistenta ( R)<br>(mg/l) |
|---|------------------------|---------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>   | ≤2                     | >8                        |
| <i>Pseudomonas</i>  | ≤2                     | >8                        |
| <i>Acinetobacter</i>  | ≤2                     | >8                        |
| <i>Streptococcus</i> grupperna A, B, C, G                                   | ≤2                     | >2                        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                                | ≤2                     | >2                        |
| Andra streptokocker   | 2                      | 2                         |
| <i>Enterococcus</i>   | --                     | --                        |
| <i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>  | fotnot 3               | fotnot 3                  |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> och <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤2                     | >2                        |
| <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2, 4</sup>                               | ≤0,25                  | >0,25                     |
| Grampositiva anaerober  | ≤2                     | >8                        |
| Gramnegativa anaerober  | ≤2                     | >8                        |
| Ej artrelaterade brytpunkter <sup>5</sup>                                   | ≤2                     | >8                        |

1. Meropenems brytpunkter för *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* vid meningit är 0,25/1 mg/l.
2. Stammar med MIC-värden över S/I brytpunkten är sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och känslighetsbestämning av sådana isolat måste repeteras och om resultatet bekräftas skickas till ett referenslaboratorium. Tills evidens finns angående kliniskt svar för bekräftat isolat med MIC över nuvarande resistensbrytpunkter (i kursivt) ska de rapporteras som resistenta.
3. Stafylokockers känslighet för meropenem är uppskattade med hänsyn till meticillinkänslighet.
4. Meropenems brytpunkter för *Neisseria meningitidis* avser bara meningit.
5. Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De skall endast användas för arter som ej nämns i tabellen eller fotnoter.

-- = Känslighetsbestämning inte rekommenderad eftersom arterna svarar dåligt på behandling med läkemedlet.



Prevalens av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör sakkunnig rådgivning sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet åtminstone vid vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Följande tabellariska listning av patogener är sammanställd utifrån klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

#### Vanligtvis känsliga arter

##### Grampositiva aerobes

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (meticillin-känsliga)£

*Staphylococcus* arter (meticillin-känsliga) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Grupp B)

*Streptococcus milleri* gruppen (*S. anginosus*, *S. constellatus* och *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Grupp A)

##### Gramnegativa aerobes

*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*

##### Grampositiva anaerobes

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus* arter (inklusive *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

##### Gramnegativa anaerobes

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* gruppen

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

#### Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

##### Grampositiva aerobes

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

##### Gramnegativa aerobes

*Acinetobacter* arter

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Organismer med nedärvd resistens

##### Gramnegativa aerobes

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* arter

Andra mikroorganismer  
*Chlamydhila pneumoniae*  
*Chlamydhila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>s</sup> Arter som visar naturlig intermediär känslighet

<sup>£</sup> Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

<sup>†</sup> ≥50 % resistens i ett eller flera EU-länder

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme; genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11-27 liter) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser på 500, 1000 och 2000 mg doser infunderade under 30 minuter ger medelvärden på  $C_{max}$  på cirka 23, 49 respektive 115 µg/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3 och 62,3 och 153 µg.h/ml. Efter infusion under 5 minuter uppmättes  $C_{max}$ -värden på 52 och 112 µg/ml efter 500 mg respektive 1000 mg doser. Vid upprepade doser var 8 timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie på 12 patienter där meropenem 1000 mg administrerades var 8 timme postoperativt efter intraabdominella infektioner visade  $C_{max}$  och halveringstid jämförbara med friska försökspersoner men en större distributionsvolym på 27 liter.

### Distribution

Den genomsnittliga plasmaproteinbindningen av meropenem var ca 2% och var oberoende av koncentration. Efter snabb administrering (5 minuter eller kortare) är farmakokinetiken biexponentiell men detta är mycket mindre uppenbart efter 30 minuters infusion. Meropenem har visats penetrera väl till kroppsvätskor och vävnader: inklusive lunga, bronkialsekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealexudat.

### Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av beta-laktamringen och bildar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. Meropenem *in vitro* uppvisar minskad känslighet mot hydrolys genom humant dehydropeptidas-I (DHP-I) jämfört med imipenem och det är inget krav att samtidigt administrera en DHP-I hämmare.

### Elimination

Meropenem elimineras främst oförändrad via njurarna. Ca 70% (50-75%) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28% återfinns som mikrobiologiskt inaktiv metabolit. Fekal elimination motsvarar endast ca 2% av dosen. Den uppmätta renala clearance och effekten av probenecid visade att meropenem undergår både filtrering och tubulär sekretion.

### Njurinsufficiens

Njurinsufficiens resulterar i högre plasma AUC och längre halveringstid för meropenem. Det uppmättes AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttlig insufficiens (CrCL 33-74 ml/min), 5 gånger vid svår insufficiens (CrCL 4-23 ml/min) och 10 gånger vid hemodialys (CrCL <2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL >80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppna metaboliten var också betydligt förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Meropenem elimineras med hemodialys med clearance genom hemodialys cirka 4 gånger högre än hos anuriska patienter.

### Leverinsufficiens

En studie på patienter med alkoholcirros visade ingen effekt av leversjukdom på farmakokinetiken av meropenem efter upprepade doser.

### Vuxna

Farmakokinetiska studier hos patienter har inte visat signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med motsvarande njurfunktion. En populationsmodell som utvecklats utifrån data på 79 patienter med intraabdominella infektioner eller pneumoni visade att den centrala volymen är beroende på vikt samt clearance på kreatininclearance och ålder.

### Barn

Farmakokinetiken hos spädbarn och barn med infektion vid doser på 10, 20 och 40 mg/kg visade  $C_{max}$ -värden som närmade sig dem hos vuxna efter 500, 1000 respektive 2000 mg doser. Jämförelse visade konsistent farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (<6 månader  $t_{1/2}$  1,6 timmar). Genomsnittliga meropenem clearancevärden var 5,8 ml/min/kg (6-12 år), 6,2 ml/min/kg (2-5 år), 5,3 ml/min/kg (6-23 månader) och 4,3 ml/min/kg (2-5 månader). Cirka 60% av dosen utsöndras i urinen under 12 timmar som meropenem, ytterligare 12% utsöndras som metabolit. Koncentrationer av meropenem i CSF hos barn med hjärnhinneinflammation är ungefär 20% av motsvarande plasmanivåer även om det finns betydande inter-individuell variabilitet.

Farmakokinetiken av meropenem hos nyfödda som kräver anti-infektiös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnådde 60%  $T > MIC$  för *P. aeruginosa* hos 95% prematura- och 91% av fullgångna nyfödda.

### Äldre

Farmakokinetiska studier på friska äldre personer (65-80 år) har visat en minskning i plasmaclearance som korrelerade med ålders-associerad minskning i kreatininclearance och en mindre minskning av icke-renalt clearance. Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter, utom i fall av måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska fynd på renal tubulär skada sågs hos möss och hundar först vid doser på 2000 mg/kg och däröver efter en singeldos-administrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1000 mg/kg.

Den intravenösa  $LD_{50}$  dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2000 mg/kg.

I studie med upprepade dosering på upp till 6 månader sågs endast smärre effekter inklusive minskning av parametrar avseende röda blodkroppar hos hundar.

Det fanns inga tecken på mutagen potential i en uppsättning konventionella studier och inga tecken på reproduktionstoxicitet inklusive teratogen potential i studier på råttor upp till 750 mg/kg och på apor upp till 360 mg/kg.

Det fanns ökade tecken på aborter vid 500 mg/kg i en preliminär studie på apor.

Det fanns inga tecken på ökad känslighet för meropenem i unga jämfört med vuxna djur. Den intravenösa formuleringen tolererades väl i djurförsök.

Den enda metaboliten av meropenem hade en liknande toxicitetsprofil i djurförsök.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Meronem 500 mg: vattenfritt natriumkarbonat

Meronem 1 g: vattenfritt natriumkarbonat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns under avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år:

Efter beredning av lösning:

Beredda lösningar för intravenös injektion eller infusion bör användas omedelbart. Tiden mellan start av spädning till avslutning av intravenös injektion eller infusion bör inte överstiga en timme.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Beredd lösning får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Meronem 500 mg:

674 mg pulver i en 20 ml Typ 1-glas injektionsflaska med propp (grått halobutylgummi och aluminiumkapsyl).

Meronem 1 g:

1348 mg pulver i en 30 ml Typ 1-glas injektionsflaska med propp (grått halobutylgummi och aluminiumkapsyl).

Produkten tillhandahålls i kartonger innehållande 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Injektion

Meropenem för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor

#### Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas direkt med 0,9% natriumklorid eller 5% glukos infusionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

[Kompletteras nationellt]

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

[Kompletteras nationellt]

## **MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTRE KARTONG:

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Meropenem och associerade namn (se bilaga I) 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Meropenem och associerade namn (se bilaga I) 1 g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

meropenem

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vattenfritt natriumkarbonat. Se bipacksedeln för information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver för injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

Endast för engångsanvändning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.

Efter beredning av lösning:

Beredda lösningar för intravenös injektion eller infusion bör används omedelbart. Tiden mellan start av spädning till avslutning av intravenös injektion eller infusion bör inte överstiga en timme.

Beredd lösning får ej frysas.

## **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

## **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

## **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

## **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

## **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **15. BRUKSANVISNING**

## **16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

[Braille krävs ej]



## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

### ETIKETT (INJEKTIONSFLASKA)

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Meropenem och associerade namn (se bilaga I) 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

Meropenem och associerade namn (se bilaga I) 1 g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

meropenem

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.

Meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vattenfritt natriumkarbonat. Se bipacksedeln för information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver för injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Endast för engångsanvändning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C  
Beredd lösning ska användas inom en timme. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn }

<{}>

<{}>

<{}>

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

## **BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### **Meropenem och associerade namn (se bilaga I) 500 mg pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning** **Meropenem och associerade namn (se bilaga I) 1 g pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning**

meropenem

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller sjuksköterska.

#### **I denna bipacksedel finner du information om:**

1. Vad Meropenem är och vad det används för
2. Innan du använder Meropenem
3. Hur du använder Meropenem
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Meropenem ska förvaras
6. Övriga upplysningar

### **1. VAD MERONEM ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR**

Meropenem hör till en läkemedelsgrupp kallad karbapenem-antibiotika. Den verkar genom att döda bakterier som kan orsaka allvarliga infektioner.

- Infektion i lungorna (pneumoni)
- Infektioner i lungor och bronker hos patienter med cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade bukinfektioner
- Infektioner som kan inträffa under eller efter förlossning
- Komplicerade infektioner i hud eller mjukdelar
- Akuta bakterieinfektioner i hjärnan (meningit)

Meropenem kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks vara orsakad av bakterieinfektion.

### **2. INNAN DU ANVÄNDER MERONEM**

#### **Använd inte Meropenem**

- Om du är allergisk (överkänslig) mot meropenem eller mot något av övriga innehållsämnen i Meropenem (se avsnitt 6: Övriga upplysningar).
- Om du är allergisk (överkänslig) mot andra antibiotika, till exempel penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer eftersom du då också kan vara allergisk mot meropenem.

#### **Var särskilt försiktig med Meropenem**

Tala med din läkare innan du får Meropenem:

- Om du har problem med hälsan, till exempel lever- eller njursjukdom.
- Om du har fått kraftig diarré efter att ha tagit andra antibiotika.

Du kan få ett positivt resultat på ett blodprov (Coombs test) som anger förekomst av antikroppar som kan förstöra dina röda blodkroppar. Din läkare kommer att tala med dig om det.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller för dig, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du får Meronem.

### **Användning av andra läkemedel**

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

Det beror på att vissa läkemedel kan påverka eller påverkas av behandlingen med Meronem.

Tala särskilt om för din läkare eller sjuksköterska om du använder följande läkemedel:

- Probenecid (läkemedel mot gikt)
- Natriumvalproat (läkemedel mot epilepsi). Meronem ska inte användas därför att det kan försämra effekten av natriumvalproat.

### **Graviditet och amning**

Det är viktigt att du berättar för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid innan du får meropenem. Det är önskvärt att undvika meropenem under graviditet. Din läkare beslutar om du bör få meropenem.

Det är viktigt att du berättar för din läkare om du ammar eller tänker börja att amma innan du får meropenem. Små mängder av detta läkemedel kan gå över i modersmjölken och kan påverka barnet. Därför beslutar din läkare om du bör ges meropenem medan du ammar.

Rådfråga läkare innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Inga studier på påverkan av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

### **Viktig information om något innehållsämne i Meronem**

Meronem innehåller natrium.

Meronem 500 mg: Detta läkemedel innehåller cirka 2,0 mekv av natrium per 500 mg dos vilket ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Meronem 1 g: Detta läkemedel innehåller cirka 4,0 mekv av natrium per 1 g dos vilket ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Om du har ett hälsoproblem som gör att du behöver kontrollera ditt intag av natrium, tala om det för din läkare.

## **3. HUR DU ANVÄNDER MERONEM**

### **Vuxna**

- Dosen beror på vilken typ av infektion du har, var i kroppen infektionen sitter och hur allvarlig den är. Din läkare bestämmer dosen som du behöver
- Dosen för vuxna är vanligen mellan 500 mg (milligram) och 2 g (gram). Vanligen får du en dos var 8:e timme. Men du får dosen mera sällan om dina njurar inte fungerar riktigt bra.

### **Barn och ungdomar**

- Dosen för barn över 3 månader och upp till 12 år beror på barnets ålder och vikt. Vanlig dos är mellan 10 mg och 40 mg av Meronem för varje kilogram (kg) som barnet väger. En dos ges vanligen var 8:e timme. Barn som väger över 50 kg kommer få vuxendos.
- Meronem kommer att ges till dig som en injektion eller infusion i en stor ven
- Din läkare eller sjuksköterska kommer normalt att ge Meronem till dig

- Vissa patienter, föräldrar eller vårdpersonal är ibland utbildade på att ge Meronem i hemmet. Instruktioner för att göra detta finns i denna bipacksedel (i avsnittet: Instruktioner för att ge Meronem till dig själv eller någon annan i hemmet). Använd alltid Meronem enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.
- Din injektion ska inte blandas med eller sättas till lösningar som innehåller andra läkemedel
- Injektionen kan ta ungefär 5 minuter eller mellan 15 och 30 minuter. Din läkare talar om hur Meronem ska ges
- Du ska normalt få dina injektioner vid samma tid varje dag

#### **Om du använt för stor mängd av Meronem**

Om du av misstag använder mer än din ordinerade dos kontakta omedelbart läkare eller närmsta sjukhus.

#### **Om du har glömt att använda Meronem**

Om du glömmer en injektion bör du ta den så snart som möjligt. Men om det nästan är tid för nästa injektion, hoppa över den glömda injektionen.

Du ska inte ges dubbel dos (två injektioner vid samma tidpunkt) för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att använda Meronem**

Sluta inte använda Meronem förrän din läkare säger att du kan göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller sjuksköterska.

## **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Meronem orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen av eventuella biverkningar som listas nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga (drabbar fler än 1 användare av 10)

Vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 100)

Mindre vanliga (drabbar 1 till 10 användare av 1000)

Sällsynta (drabbar 1 till 10 användare av 10 000)

Mycket sällsynta (drabbar färre än 1 användare av 10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data men är sällsynta eller mycket sällsynta)

#### **Allvarliga allergiska reaktioner**

Om du får en allvarlig allergisk reaktion, **sluta använda Meronem och kontakta omedelbart en läkare**. Du kan behöva brådskande medicinsk behandling. Symtomen kan uppträda plötsligt:

- Allvarliga utslag, klåda eller nässelutslag på huden
- Svullnad i ansiktet, läppar, tunga eller andra delar av kroppen
- Andnöd, väsande andning eller svårt att andas

#### **Skada på röda blodkroppar (ingen känd frekvens)**

Symtom som kan uppträda:

- Andfåddhet när man inte förväntar sig det
- Röd eller brun urin

Om du märker något av ovan nämnda symtom, **kontakta omedelbart en läkare**.

#### **Andra möjliga biverkningar:**

##### **Vanliga**

- Magont
- Illamående
- Kräkningar
- Diarré
- Huvudvärk

- Hudutslag, klåda
- Smärta och inflammation
- Ökat antal blodplättar i blodet (mäts i ett blodprov)
- Förändringar i blodprover, bland annat test som visar hur bra din lever fungerar

#### **Mindre vanliga**

- Förändringar i blodet. Dessa inkluderar minskat antal blodplättar (som gör att du får blåmärken lättare), ökat antal av vissa vita blodkroppar, minskat antal av andra vita blodkroppar och ökade mängder av en substans som kallas 'bilirubin'. Din läkare kan ta blodprover då och då
- Förändringar av värden från blodprover, inklusive test som visar hur väl dina njurar fungerar
- Stickningar och pinnningar
- Svampinfektioner i munnen eller underlivet

#### **Sällsynta**

- Kramper

#### **Andra möjliga biverkningar utan känd frekvens**

- Inflammation i tarmen med diarré
- Ömhet i venen där Meronem injiceras
- Andra förändringar i blodet. Symtomen kan vara täta infektioner, hög feber och halsont. Din läkare kan ta blodprover då och då
- Plötsliga allvarliga hudutslag och blåsor eller flagande hud. Detta kan vara förenat med hög feber och ledvärk

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller sjuksköterska.

## **5. HUR MERONEM SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Beredd lösning: Den beredda lösningen för intravenös injektion eller infusion bör användas omedelbart. Tiden mellan start av spädning till avslutning av intravenös injektion eller infusion bör inte överstiga en timme.

Beredd lösning får ej frysas.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 500 mg vattenfritt meropenem.  
 Varje injektionsflaska innehåller meropenemtrihydrat motsvarande 1 g vattenfritt meropenem.

Övrigt innehållsämne är vattenfritt natriumkarbonat.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Meronem är ett vitt eller ljus gult pulver till injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning i injektionsflaska. Det är 1 eller 10 injektionsflaskor per förpackning.

## Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

## Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

|                |                     |
|----------------|---------------------|
| Österrike      | Optinem             |
| Belgien        | Meronem IV          |
| Bulgarien      | Meronem             |
| Cypern         | MERONEM             |
| Tjeckien       | MERONEM             |
| Danmark        | MERONEM             |
| Estland        | Meronem             |
| Finland        | Meronem             |
| Frankrike      | MERONEM             |
| Tyskland       | Meronem             |
| Grekland       | Meronem             |
| Ungern         | Meronem             |
| Island         | Meronem             |
| Irland         | Meronem IV          |
| Italien        | MERREM              |
| Lettland       | Meronem             |
| Litauen        | Meronem IV          |
| Luxemburg      | Meronem IV          |
| Malta          | Meronem IV          |
| Nederländerna  | Meronem i.v.        |
| Norge          | Meronem             |
| Polen          | Meronem             |
| Portugal       | Meronem             |
| Rumänien       | Meronem i.v.        |
| Slovakien      | Meronem 500 mg i.v. |
| Slovenien      | Meronem             |
| Spanien        | Meronem I.V.        |
| Sverige        | Meronem             |
| Storbritannien | Meronem IV          |

**Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}**

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]



#### Råd/medicinsk instruktion

Antibiotika används för att behandla infektioner orsakade av bakterier. De har ingen effekt mot infektioner orsakade av virus.

Ibland svarar en bakterieinfektion inte på en antibiotikakur. En av de vanligaste orsakerna till detta är att bakterierna har blivit resistenta (moståndskraftiga) mot det antibiotikum som förskrivits. Det innebär att de kan överleva och även växa till trots antibiotika-behandling.

Bakterier kan bli resistenta mot antibiotika av flera orsaker. Varsam användning av antibiotika kan hjälpa till att minska risken för att bakterier blir resistenta mot dem.

När din läkare har förskrivit en behandling med antibiotika är avsikten att behandla endast din nuvarande sjukdom. Genom att följa råden nedan hjälper du till att förhindra utvecklingen av resistenta bakterier som kan få antibiotika att sluta verka.

1. Det är mycket viktigt att du tar ditt antibiotikum i rätt dos, vid rätt tidpunkt och i rätt antal dagar. Läs instruktionerna på etiketten och om det är något du inte förstår, be läkare eller apotekspersonal förklara.
2. Ta inte antibiotika om det inte har skrivits ut speciellt för dig och du ska bara ta det för den infektion som det förskrivits mot.
3. Ta inte antibiotika som skrivits ut till andra även om de har haft en infektion som liknar din.
4. Ge aldrig antibiotika som förskrivits till dig till någon annan.
5. Om du har antibiotika kvar efter att ha avslutat en kur enligt din läkares ordination, lämna tillbaka överbliven medicin till apoteket så att den förstörs på rätt sätt.

[Kompletteras nationellt]

#### **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

##### **Instruktioner för att ge Meronem till dig själv eller någon annan i hemmet**

Vissa patienter, föräldrar och vårdpersonal är utbildade för att ge Meronem i hemmet.

##### **Varning – Du får bara ge detta läkemedel till dig själv eller någon annan i hemmet efter att en läkare eller sjuksköterska har utbildat dig.**

- Läkemedlet ska blandas med en vätska (spädningsvätska). Din läkare kommer att berätta för dig hur mycket av spädningsvätskan som ska användas
- Använd läkemedlet genast efter beredning. Den får inte frysas

##### **Hur bereder man detta läkemedel**

1. Tvätta händerna och torka dem väl. Förbered en ren arbetsyta.
2. Ta ut Meronem-flaskan (injektionsflaskan) från förpackningen. Kontrollera injektionsflaskan och utgångsdatumet. Kontrollera att injektionsflaskan är hel och oskadad.
3. Ta bort det färgade locket och rengör den grå gummiproppen med en alkoholtork. Låt gummiproppen torka.
4. Anslut en ny steril nål (kanyl) till en ny steril spruta, utan att vidröra nålen.
5. Dra upp den rekommenderade mängden av sterilt ”vatten för injektionsvätskor” i sprutan. Den mängd vätska som du behöver visas i tabellen nedan:

|                    |   |
|--------------------|---|
| Dos av Meronem     | Mängd av ”vatten för injektionsvätskor” som behövs för spädning |
| 500 mg (milligram) | 10 ml (milliliter)  |
| 1 g (gram)         | 20 ml   |
| 1,5 g              | 30 ml   |
| 2 g                | 40 ml   |

**Observera:** Om din ordinerade dos av Meronem är mer än 1 g, kommer du behöva använda mer än en injektionsflaska av Meronem. Du kan sedan dra upp vätskan från båda injektionsflaskorna in i en spruta.

- Tryck nålen på sprutan genom mitten av den gråa gummiproppen och injicera den rekommenderade mängden ”vatten för injektionsvätskor” i injektionsflaskan eller injektionsflaskorna av Meronem.
- Ta bort nålen från injektionsflaskan och skaka flaskan väl i ungefär 5 sekunder eller tills allt pulver har lösts. Rengör den grå gummiproppen på nytt med en ny alkoholtork och låt gummiproppen torka.
- Med kolven till sprutan helt i botten, sätt tillbaka nålen genom den grå gummiproppen. Du måste sedan hålla i både sprutan och injektionsflaskan och vända injektionsflaskan med sprutan upp och ned.
- Dra tillbaka kolven med nålspetsen kvar i vätskan och dra all vätska i injektionsflaskan in i sprutan.
- Ta bort nål och spruta från injektionsflaskan och kasta den tomma injektionsflaskan på ett säkert ställe.
- Håll sprutan upprätt med nålen pekande uppåt. Knacka lätt på sprutan så att eventuella bubblor i vätskan stiger till toppen av sprutan.
- Ta bort eventuell luft i sprutan genom att försiktigt trycka kolven tills all luft är borta.
- Om du använder Meronem hemma, kassera alla använda nålar och infusions slangar som du har använt på ett lämpligt sätt. Om din läkare beslutar att avsluta behandlingen kassera oanvänd Meronem på ett lämpligt sätt.

### **Hur du ger injektionen**

Du kan antingen ge detta läkemedel genom en kort kanyl eller venkateter, eller genom en venport eller centralkateter

#### **Hur du ger Meronem genom en kort kanyl eller venkateter**

- Ta bort nålen från sprutan och kasta försiktigt bort nålen i din nål-behållare.
- Torka i änden av den korta kanylen eller venkatetern med en alkoholtork och låt den torka. Öppna locket på kanylen och koppla sprutan.
- Tryck sakta in sprutans kolv och ge antibiotika jämnt under ungefär 5 minuter.
- När du injicerat dosen av antibiotika och sprutan är tom, ta bort den och ge lite sköljvätska som rekommenderats av din läkare eller sjuksköterska.
- Stäng locket på kanylen och kasta försiktigt sprutan i din behållare.

### **Hur du ger Meronem genom en venport eller en centralkateter**

1. Ta av locket från venporten eller katetern, rengör änden på katetern med en alkoholtork och låt den torka.
2. Anslut sprutan och tryck långsamt in sprutans kolv för att ge antibiotika jämnt under ungefär 5 minuter.
3. När du injicerat dosen av antibiotika, ta bort sprutan och ge lite sköljvätska som rekommenderats av din läkare eller sjuksköterska.
4. Placera ett nytt rent lock på centralkatetern och kasta försiktigt sprutan i din behållare.

**BILAGA IV**  
**VILLKOR FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

Nationella behöriga myndigheter, samordnade av referensmedlemsstaten, ska se till att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

Innehavarna av godkännande för försäljning åtar sig att vidta ett antal kvalitetsrelaterade åtgärder som rör läkemedelssubstansen och läkemedelsprodukten samt inom angiven tid lämna de uppgifter som anges i förbindelsen. Om uppgifterna resulterar i en ändring ska en ansökan om ändring lämnas till referensmedlemsstaten.