



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 April 2016
EMA/400367/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: meropenem

Procedure no.: PSUSA/00001989/201508



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for meropenem, the scientific conclusions are as follows:

The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) agreed on the amendment of the product information relative to lactation on the basis of a signal which was identified following the review of a published literature article by Sauberan et al 2012. This report describes the case of a breast-feeding mother receiving meropenem treatment for a postpartum urinary tract infection. Milk samples were collected and analysed confirming the transmission of meropenem in breast milk. The suckling infant did not experience any reported AE as a result of possible exposure to meropenem via breast milk.

A cumulative search of the Marketing Authorisation Holder safety database for adverse event (AE) reports of Drug Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) and Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome) in association with the use retrieved 70 case reports. One case (literature case report by [Prados-Castano et al 2015](#)) indicating a temporal relationship, positive dechallenge, positive laboratory tests for meropenem, negative lab tests for other suspect drugs and negative rechallenge for all other suspect drugs, suggests a causal role of meropenem. Upon review of this case the PRAC endorsed the MAH review concluding that there is reasonable possibility of there being a causal relationship with meropenem thereby recommending the inclusion of the term in the product information.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing meropenem, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for meropenem the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing meropenem is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing meropenem are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

Section 4.6

The wording should be revised as follows:

Small amounts of meropenem have been reported to be excreted in human milk. Meropenem has been reported to be excreted in human milk. MERREM IV should not be used in breast-feeding women unless the potential benefit justifies the potential risk to the baby. Meropenem Merrem IV should not be used in breast-feeding women unless the potential benefit for the mother justifies the potential risk to the baby.

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC Skin and subcutaneous tissue disorders with a frequency unknown: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome)

Package Leaflet

- Section 2-Pregnancy and breast-feeding

It is important that you tell your doctor if you are breast-feeding or if you intend to breast-feed before receiving meropenem. Small amounts of this medicine pass into the breast milk. Therefore, your doctor will decide whether you should use meropenem while breastfeeding.

- Section 4 Possible side effects frequency not known (cannot be estimated from available data)

Serious hypersensitivity reactions involving fever, skin rash, and changes in the blood tests that check how the liver is working (increased levels of liver enzymes) and an increase in a type of white blood cell (eosinophilia) and enlarged lymph nodes. These may be signs of a multi-organ sensitivity disorder known as DRESS syndrome.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	April 2016
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position :	11 June 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	10 August 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за меропенем, научните заключения са, както следва:

Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) приема изменението на продуктова информация, свързана с кърменето, въз основа на сигнал, който е идентифициран след преглед на публикувана статия на Sauberan et al от 2012 г. Това съобщение описва случай на майка кърмачка, която получава лечение с меропенем за инфекция на пикочните пътища след раждане. Събрани са и са анализирани проби от кърмата, като се потвърждава преминаването на меропенем в кърмата. При кърмачето не са съобщени НС в резултат на възможна експозиция на меропенем чрез кърмата.

При кумулативно търсене в базата данни за безопасност на притежателя на разрешението за употреба за съобщения за нежелани събития (НС) на лекарство-индуциран синдром на свръхчувствителност (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS синдром), свързани с употребата на меропенем, са открити съобщения за 70 случая. Един случай (съобщен в литературата от [Prados-Castano et al през 2015 г.](#)) показва времева връзка, отзвучаване на нежеланата реакция при прекратяване на лечението, положителни лабораторни тестове за меропенем, отрицателни лабораторни тестове за други подозирани лекарства и липса на нежелана реакция при повторно започване на лечението за всички други подозирани лекарства, което предполага причинно-следствена връзка с меропенем. След преглед на този случай, PRAC подкрепя прегледа на ППУ със заключението, че съществува възможност за наличие на причинно-следствена връзка с меропенем, като по тази причина препоръчва включването на термина DRESS синдром в продуктова информация.

Поради това, с оглед на данните, представени в разгледания(те) ПАДБ(и), PRAC счита, че промените в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи меропенем са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за меропенем CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) меропенем, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи меропенем, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Текстът трябва да се ревизира както следва:

Съобщава се, че малки количества меропенем се екскретират в кърмата при хора. Съобщава се, че меропенем се екскретира в човешката кърма. Меропенем не трябва да се прилага на кърмещи жени, освен ако потенциалната полза не оправдава потенциалния риск за бебето. Меропенем не трябва да се използва от кърмачки, освен ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за бебето.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с неизвестна честота: лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром)

Листовка

- Точка 2 Бременност и кърмене

Важно е, преди да получите меропенем, да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Малки количества от това лекарство преминават в кърмата. Поради това Вашият лекар ще реши дали трябва да използвате меропенем, докато кърмите.

- Точка 4 Възможни нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Сериозни реакции на свръхчувствителност, проявяващи се с повишена температура, кожен обрив и промени в кръвните изследвания, с които се проверява как функционира черния дроб (повишени нива на чернодробни ензими), и повишаване на един вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли. Това може да бъдат признаци на нарушение на функциите на много органи, известно като DRESS синдром.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	м. април 2016 г.
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 юни 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 август 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) meropenemu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) souhlasí s doplněním informací o přípravku týkajících se kojení na základě signálu, který byl identifikován v průběhu revize publikovaného článku Sauberan et al 2012. Tento článek popisuje případ kojící ženy, které byl podáván meropenem k léčbě poporodní infekce močových cest. Byly sbírány vzorky mateřského mléka a jejich analýza potvrdila vylučování meropenemu do mateřského mléka. U kojence dítěte nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, které by mohly být důsledkem expozice meropenemu prostřednictvím mateřského mléka.

Kumulativní průzkum databáze nežádoucích účinků držitele rozhodnutí o registraci odhalil celkem 70 případů lékově navozeného hypersenzitivního syndromu (DIHS) a polékové reakce doprovázené eosinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS). U jednoho případu (hlášení z literatury Prados-Castano et al 2015) byla prokazatelná časová závislost, pozitivní de-challenge, pozitivní laboratorní testy na meropenem, negativní laboratorní testy na další podezřelé léky a negativní re-challenge pro všechny další podezřelé léky. Po posouzení tohoto případu PRAC souhlasí se závěry držitele rozhodnutí o registraci ohledně příčinné souvislosti této reakce s meropenemem a doporučuje doplnění syndromu DRESS do informací o přípravku.

Na základě předložených údajů v posuzovaném PSUR(s) výbor PRAC zastává stanovisko, že změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující meropenem, jsou žádoucí.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se meropenemu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících meropenem zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem meropenemu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný/léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Text má být revidován takto:

Bylo hlášeno, že do lidského mateřského mléka se vylučuje malé množství meropenemu. Bylo hlášeno, že meropenem se vylučuje do lidského mateřského mléka. MERREM IV se nemá podávat kojícím ženám, ledaže potenciální prospěch převáží nad potenciálním rizikem pro kojence. Meropenem Merrem IV se nemá podávat kojícím ženám, ledaže potenciální prospěch pro ženu převáží nad potenciálním rizikem pro kojence.

- Bod 4.8

Pod SOC „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ s frekvencí „Není známo“ se má přidat následující nežádoucí účinek: lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS)

Příbalová informace

- Bod 2 Těhotenství a kojení

Pokud kojíte nebo máte v úmyslu kojít, je důležité, abyste informovala lékaře dříve, než Vám bude meropenem podán. Do mateřského mléka se vylučuje malé množství této léčivé látky. Váš lékař rozhodne, zda máte dostávat meropenem, pokud kojíte.

- Bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Závažné hypersenzitivní reakce zahrnující horečku, kožní vyrážku, změny výsledků krevních testů, které ukazují, zda jsou Vaše játra v pořádku (zvýšené hladiny jaterních enzymů), zvýšení počtu jednoho typu bílých krvinek (eozinofilie) a zvětšení lymfatických uzlin. Může se jednat o projevy reakce z přecitlivělosti postihující více orgánů, známé jako syndrom DRESS.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	duben 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. června 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. srpna 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for meropenem blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Den europæiske bivirkningskomité (PRAC) er blevet enig om ændring af produktinformationen med hensyn til amning på baggrund af et signal, som blev identificeret efter vurdering af en offentliggjort artikel af Sauberan et al 2012. Denne rapport beskriver et tilfælde med en ammende mor, som fik behandling med meropenem for postpartum urinvejsinfektion. Der blev indsamlet og analyseret mælkeprøver, som bekræftede, at meropenem blev overført til modermælken. Det ammede barn fik ingen indberettede bivirkninger som følge af mulig eksponering for meropenem via modermælk.

En kumulativ søgning i indehaveren af markedsføringstilladelsens sikkerhedsdatabase for bivirkningsrapporter (AE) for lægemiddelinduceret hypersensitivitetssyndrom (DIHS) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) i forbindelse med brug af meropenem gav 70 sagsrapporter. Et tilfælde (sagsrapport fra litteraturen af [Prados-Castano et al 2015](#)), der indikerede en tidsmæssig relation, positiv dechallenge, positive laboratorieprøver for meropenem, negative laboratorieprøver for andre mistænkte lægemidler, tyder på, at der er årsagssammenhæng med meropenem. Efter vurdering af dette tilfælde accepterede PRAC MAH-evalueringen og konkluderede, at der er rimelig sandsynlighed for, at der er årsagssammenhæng med meropenem, og dermed anbefales inklusionen af termen i produktinformationen.

Derfor fandt PRAC, at ændringerne til produktinformationen for lægemidler, der indeholder meropenem, er berettigede, set i lyset af de fremlagte data i de vurderede PSUR'er.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for meropenem er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder meropenem, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende meropenem allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Punkt 4.6

Ordlyden skal revideres som følger:

Der er rapporteret om, at der udskilles små mængder meropenem i human modermælk. Der er rapporteret, at meropenem udskilles i human modermælk. Meronem må ikke anvendes til ammende kvinder, medmindre den mulige fordel berettiger den potentielle risiko for barnet. Meropenem Meronem bør ikke anvendes til ammende kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen berettiger den potentielle risiko for barnet.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med ikke kendt frekvens: Lægemedelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom)

Indlægsseddel

- Punkt 2 Graviditet og amning

Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme, før du får meropenem. Små mængder af denne medicin passerer over i modermælken. Derfor vil lægen bestemme, om du må bruge meropenem, mens du ammer.

- Punkt 4 Bivirkninger, frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Alvorlige allergiske reaktioner omfatter feber, hududslæt og forandringer i blodprøver, der undersøger, hvordan leveren fungerer (forhøjede leverenzymmer) og en stigning i en type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfekirtler. Dette kan være tegn på en overfølsomhedsreaktion, der påvirker flere organer, kendt som DRESS-syndrom.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	April 2016
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. juni 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. august 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Meropenem wurden folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) einigte sich auf die Änderung der Fachinformation bezüglich Stillzeit auf der Basis einer Meldung, die nach der Prüfung eines in der Literatur veröffentlichten Artikels von Sauberan et al aus 2012 ermittelt wurde. Dieser Bericht beschreibt den Fall einer stillenden Mutter, die Meropenem zur Behandlung einer postpartalen Harnwegsinfektion erhielt. Es wurden Milchproben gesammelt und analysiert, die eine Ausscheidung von Meropenem in die Muttermilch bestätigten. Beim gestillten Säugling wurden keine gemeldeten Nebenwirkungen infolge einer möglichen Exposition gegenüber Meropenem über die Muttermilch beobachtet.

Eine kumulative Recherche über die Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers zu Nebenwirkungsberichten über DIHS (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome) bzw. DRESS-Syndrom (Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) in Verbindung mit der Anwendung ergab 70 Fallberichte. Ein Fall (Fallbericht aus der Literatur von Prados-Castano et al aus 2015), der auf einen zeitlichen Zusammenhang, eine positive Dechallenge, positive Labortests für Meropenem, negative Labortests für andere vermutlich beteiligte Arzneimittel und eine negative Rechallenge für alle anderen vermutlich beteiligten Arzneimittel zeigte, legt nahe, dass Meropenem eine kausale Rolle spielt. Nach Prüfung dieses Falles bestätigte der PRAC die Prüfung des Zulassungsinhabers, folgte, dass eine begründete Wahrscheinlichkeit für einen kausalen Zusammenhang mit Meropenem besteht und empfiehlt daher die Aufnahme des Begriffes in die Fachinformation.

Angesichts der Daten, die in dem/den geprüften PSUR/s vorliegen, betrachtete der PRAC die Änderungen der Fachinformation der Meropenem-haltigen Arzneimittel für gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Meropenem der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Meropenem enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh vertritt die Position, dass die Fachinformation/en dieses/r Produkte/s im Rahmen dieses einzelnen PSUR-Assessments geändert werden sollte/n. Soweit weitere Meropenem-haltigen Arzneimittel zurzeit in der EU zugelassen sind bzw. zukünftig EU-Zulassungsverfahren durchlaufen werden, empfiehlt die CMDh, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Annex II

Änderungen in der Fachinformation der/des national zugelassener/n Arzneimittel/s

Änderungen, die in die relevanten Abschnitte der Fachinformation eingefügt werden sollen (neuer Text unterstrichen und fett, gestrichener Text durchgestrichen)

Fachinformation

Abschnitt 4.6

Der Wortlaut sollte wie folgt überarbeitet werden:

Es gibt Berichte über die Ausscheidung kleiner Mengen Meropenem in die menschliche Muttermilch. Es gibt Berichte über die Ausscheidung von Meropenem in die menschliche Muttermilch. MERREM IV sollte nicht bei stillenden Frauen angewendet werden, es sei denn der potenzielle Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Säugling. Meropenem Merrem IV sollte nicht bei stillenden Frauen angewendet werden, es sei denn der potenzielle Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Säugling.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit nicht bekannt eingefügt werden: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischer Beteiligung (DRESS-Syndrom; Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Gebrauchsinformation

- Abschnitt 2 - Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt vor der Anwendung von Meropenem mitteilen, ob Sie stillen oder ob Sie vorhaben zu stillen. Geringe Mengen dieses Arzneimittels können in die Muttermilch übergehen. Ihr Arzt wird daher darüber entscheiden, ob Sie Meropenem während der Stillzeit anwenden sollten.

- Abschnitt 4 – Mögliche Nebenwirkungen Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit Fieber, Hautausschlag und Veränderungen in Bluttests zur Überprüfung der Leberfunktion einhergehen (erhöhte Leberenzym Spiegel), und eine Erhöhung einer Art von weißen Blutzellen (Eosinophilie) sowie vergrößerte Lymphknoten. Dies können Anzeichen für eine mehrere Organe betreffende Empfindlichkeitsstörung sein, bekannt als DRESS-Syndrom.

Annex III

Zeitplan für die Implementierung dieser Position

Zeitplan für die Implementierung dieser Position

Übernahme der CMDh-Position:	April 2016
Übergabe der Übersetzungen der Anhänge zu dieser Position an die zuständigen nationalen Behörden:	11 June 2016
Implementierung der Position seitens der Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderungen durch den Inhaber der Zulassung):	10 August 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μεροπενέμη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) συμφώνησε σχετικά με την τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος σε σχέση με τη γαλουχία με βάση μια ένδειξη η οποία ταυτοποιήθηκε μετά την αναθεώρηση του δημοσιευμένου άρθρου βιβλιογραφίας από τους Saubergan et al 2012. Η παρούσα έκθεση περιγράφει την περίπτωση μιας θηλάζουσας μητέρας που ελάμβανε μεροπενέμη για τη θεραπεία ουρολοίμωξης μετά τον τοκετό. Συλλέχθηκαν δείγματα γάλατος και αναλύθηκαν επιβεβαιώνοντας ότι η μεροπενέμη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Το βρέφος που θήλαζε δεν παρουσίασε καμία αναφερθείσα ΑΕ, ως αποτέλεσμα της πιθανής έκθεσης στη μεροπενέμη μέσω του μητρικού γάλακτος.

Μια αθροιστική αναζήτηση στη βάση δεδομένων ασφαλείας του Κατόχου της Αδείας Κυκλοφορίας για αναφορές ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) του Συνδρόμου Φαρμακευτικής Υπερευαισθησίας (DIHS) και Φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και Συστηματικών Συμπτωμάτων (Σύνδρομο DRESS) σε συνδυασμό με τη χρήση φανέρωσε 70 αναφορές περιστατικών. Μία περίπτωση (βιβλιογραφική αναφορά της περίπτωσης από Prados-Castano et al 2015) που δηλώνει χρονική σχέση, θετική επαναχορήγηση του φαρμάκου, θετικές εργαστηριακές δοκιμασίες για μεροπενέμη, αρνητικές εργαστηριακές εξετάσεις για άλλα ύποπτα φάρμακα και αρνητική επαναχορήγηση για όλα τα άλλα ύποπτα φάρμακα, προτείνει έναν αιτιώδη ρόλο της μεροπενέμης. Κατά την επανεξέταση της υπόθεσης αυτής η PRAC υποστηρίζει την αναθεώρηση του ΚΑΚ καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι υπάρχει εύλογη πιθανότητα να υπάρξει αιτιώδης σχέση με την μεροπενέμη συνιστώντας, ως εκ τούτου, τη συμπερίληψη του όρου στις πληροφορίες του προϊόντος.

Ως εκ τούτου, ενόψει των στοιχείων που παρουσιάζονται στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεροπενέμη, ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την μεροπενέμη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μεροπενέμη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που emπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεροπενέμη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.6

Το λεκτικό πρέπει να αναθεωρηθεί ως ακολούθως:

Μικρές ποσότητες μεροπενέμης έχει αναφερθεί ότι εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η μεροπενέμη έχει αναφερθεί ότι εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το Meronem δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες εκτός εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το μωρό. Η μεροπενέμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες εκτός εάν το δυνητικό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το μωρό.

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί υπό την ΚΟΣ Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με άγνωστη συχνότητα: Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (Σύνδρομο DRESS)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2-Κύηση και θηλασμός

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή έχετε σκοπό να θηλάσετε πριν να λάβετε μεροπενέμη. Μικρές ποσότητες αυτού του φαρμάκου περνούν στο μητρικό γάλα. Ως εκ τούτου, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε μεροπενέμη ενώ θηλάζετε.

- Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν πυρετό, δερματικό εξάνθημα και μεταβολές στις εξετάσεις αίματος που ελέγχουν τη λειτουργία του ήπατος (αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων) και μία αύξηση σε ένα τύπο των λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) και διογκωμένους λεμφαδένες. Μπορεί να υπάρχουν σημεία πολυοργανικής διαταραχής ευαισθησίας γνωστής ως σύνδρομο DRESS.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Απρίλιος 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	11 Ιουνίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10 Αυγούστου 2016

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de la Autorización de Comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para meropenem, las conclusiones científicas son las siguientes:

El Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) acordó la modificación de la información de producto en relación con la lactancia de acuerdo a una señal que fue identificada tras la revisión de un artículo publicado por Sauberan et al., 2012. Este informe describe el caso de una madre en periodo de lactancia que recibía tratamiento con meropenem para una infección urinaria postparto. Se recogieron y analizaron muestras de leche confirmando el paso de meropenem a la leche materna. El lactante no experimentó ningún efecto adverso notificado como consecuencia de la posible exposición a meropenem a través de la leche materna.

Una búsqueda acumulada en la base de datos de seguridad del Titular de la Autorización de Comercialización de notificaciones de reacciones adversas para Síndrome de Hipersensibilidad Inducida por Fármacos (DIHS, por sus siglas en inglés) y reacción a fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (síndrome de DRESS) en asociación con el uso de fármacos proporcionó 70 casos notificados. Uno de los casos (caso notificado publicado por [Prados-Castano et al., 2015](#)) indicaba una relación temporal, reexposición positiva, pruebas positivas de laboratorio para meropenem, pruebas de laboratorio negativas para otros medicamentos sospechosos y reexposición negativa para todos los demás medicamentos sospechosos, sugiere una relación causal de meropenem. Una vez revisado este caso, el PRAC respaldó la revisión por parte del TAC concluyendo que existe una posibilidad razonable de que exista una relación causal con meropenem recomendando por lo tanto la inclusión de estos términos en la información de producto.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en el/los IPS revisado(s), el PRAC consideró que los cambios en la información de producto de los medicamentos que contienen meropenem estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para meropenem, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento(s) que contienen meropenem no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la/s autorización/es de comercialización de los medicamentos en el ámbito de aplicación de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen meropenem y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones en la información de producto para los medicamentos autorizados por procedimientos nacionales

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información de Producto
(nuevo texto subrayado, texto eliminado ~~tachado~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.6

La redacción se debe revisar de la siguiente manera:

Se ha detectado que meropenem se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Meropenem se ha informado de que se excreta en la leche humana. MERONEM IV no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el bebé. Meropenem Meronem IV no se debe utilizar en mujeres en período de lactancia a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé.

Sección 4.8

La siguiente reacción adversa se debe añadir en el Sistema de Clasificación de Órganos, Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, con una frecuencia no conocida: Reacción a Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (Síndrome de DRESS)

Prospecto

- Sección 2-Embarazo y lactancia

Es importante que informe a su médico si usted está en período de lactancia o tiene intención de dar lactancia materna antes de recibir meropenem. Pequeñas cantidades de este medicamento pasan a la leche materna. Por lo tanto, su médico decidirá si usted debe utilizar meropenem durante la lactancia materna.

- Sección 4 Posibles efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Reacciones de hipersensibilidad graves con fiebre, erupciones en la piel, y cambios en los análisis sanguíneos que controlan el funcionamiento del hígado (aumento de los valores de enzimas hepáticas) y aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y ganglios linfáticos aumentados. Estos pueden ser síntomas de un trastorno de sensibilidad multiorgánico conocido como síndrome DRESS.

Anexo III

Calendario para la aplicación de este dictamen

Calendario para la aplicación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Abril 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	11/06/2016
Implementación del acuerdo por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/08/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet meropeneemi perioodilise ohutusaruande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) leidis, et tulenevalt avaldatud kirjandusartikli (Sauberan et al. 2012) põhjal tuvastatud ohusignaalist seoses imetamisega tuleb ravimiteavet uuendada. Selles artiklis kirjeldatakse juhtu, kus imetav ema sai sünnitusjärgse kuseteede infektsiooni tõttu ravi meropeneemiga. Emalt koguti piimaproove ja analüüsiti neid ning kinnitati seeläbi meropeneemi eritumist rinnapiima. Rinnapiima saaval imikul kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Müügiloa hoidja ohutuse andmebaasist tuvastati kumulatiivselt 70 juhtu, mille korral kirjeldati ravimi kõrvaltoimena ravimist tingitud ülitundlikkuse sündroomi (DIHS) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS-i sündroom). Ühel kirjandusest tuvastatud juhul ([Prados-Castano et al. 2015](#)) esines ajaline seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime tekkimise vahel, kõrvalnähu/-nähtude kadumine pärast ravi lõpetamist, positiivsed laboratoorsed analüüsivastused meropeneemile, negatiivsed laboratoorsed analüüsivastused teistele kahtlustatavatele ravimitele ja kõrvalnähtude püsimine pärast teiste kahtlustatud ravimite lõpetamist, mis viitab põhjuslikule seosele meropeneemiga. Antud juhtumi põhjal kiitis ravimiohutuse riskihindamise komitee heaks müügiloa hoidja järelduse, et seos meropeneemiga on võimalik ning vastav info soovitatakse lisada ravimiteabesse.

Arvestades perioodilise ohutusaruande ülevaates esitatud andmeid leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et muudatused meropeneemi sisaldavate ravimite ravimiteabes on vajalikud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa tingimuste muutmise alused

Meropeneemi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et meropeneemi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse-riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele meropeneemi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst on **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst on läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.6

Sõnastust tuleb muuta järgmiselt:

Inimese rinnapiimast on leitud meropenemi väikseid koguseid. On leitud, et meropenem eritub inimese rinnapiima. MERREM IV ei tohi kasutada imetavatel naistel, v.a siis, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lapsele. Meropenemi MERREM IV ei tohi kasutada imetavatel naistel, v.a juhul, kui võimalik kasu emale kaalub üles võimaliku riski lapsele.

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klasside naha ja nahaaluskoe kahjustuste alla kui teadmata sagedusega: Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-i sündroom)

Pakendi infoleht

- **2. lõik. Rasedus ja imetamine**

Kui te imetate last või kavatsete imetama hakata, peate enne meropenemi võtma hakkamist sellest oma arstile rääkima. See ravim eritub väikeses koguses rinnapiima. Seetõttu otsustab teie arst, kas te võite imetamise ajal meropenemi kasutada.

- **4. lõik. Võimalikud kõrvaltoimed, sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

Rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh palavik, nahalööve ja maksatalitlust näitavate vereanalüüside muutused (maksaensüümide suurenenud sisaldus), teatud valgete vereliblede arvu suurenemine (eosinofiilia) ja suurenenud lümfisõlmed. Need võivad olla mitmeid elundeid haarava haigusseisundi (DRESS-i sündroom) nähud.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek aprillis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11. juuni 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10. august 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt meropeneemia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) hyväksyi tuotetietoihin tehtävän imetykseen liittyvän muutoksen, joka perustuu Sauberan ym.:n vuonna 2012 julkaiseman kirjallisuusartikkelin tarkastelussa havaittuun signaaliin. Tässä raportissa kuvataan tapaus, jossa imettävä äiti sai synnytyksen jälkeen meropeneemia virtsatieinfektion hoitoon. Kerättyjen maitonäytteiden analyysi vahvisti, että meropeneemi erittyy äidinmaitoon. Imeväisellä ei todettu raportoituja haittavaikutuksia äidinmaidon kautta tapahtuneen mahdollisen meropeneemialtistuksen seurauksena.

Myyntiluvan haltijan toteuttamassa kumulatiivisessa turvallisuustietokantahaussa tarkasteltiin lääkkeen käytön yhteydessä todettuja lääkeaineen aiheuttamaa yliherkkysoireyhtymää ja lääkeaineeseen liittyvään yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) koskevia haittavaikutusraporteja. Tässä tietokantahaussa löytyi 70 raportoitua tapausta. Yhdessä tapauksessa (kirjallisuudessa raportoitu tapaus, Prados-Castano ym. 2015) kuvattiin ajallinen yhteys, oireiden katoaminen meropeneemihoidon lopettamisen jälkeen, positiiviset laboratoriokoetulokset meropeneemin suhteen, negatiiviset laboratoriokoetulokset muiden epäiltyjen lääkeaineiden suhteen ja oireiden ilmaantumattomuus uudelleenaltistuksessa kaikille muille epäillyille lääkeaineille, mikä viittaa siihen, että syy-yhteys meropeneemiin on olemassa. Tätä tapausta tarkasteltuaan PRAC yhtyi myyntiluvan haltijan tekemään arvioon, jonka mukaan meropeneemiin liittyvä syy-yhteys on kohtuullisen todennäköinen, ja suositteli termin sisällyttämistä tuotetietoihin.

Näin ollen PRAC katsoi, että tarkastelluissa määräaikaisissa turvallisuusraporteissa esitetyn tiedon perusteella muutokset meropeneemia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Meropeneemia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että meropeneemia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin meropeneemia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.6

Sanamuoto on korjattava seuraavasti:

Meropenemin on ilmoitettu erittyvän vähäisessä määrin äidinmaitoon. Meropenemin on raportoitu erittyvän äidinmaitoon. Imettävien naisten ei pidä käyttää Meronem-valmistetta, ellei hoidosta mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski. Imettävien naisten ei pidä käyttää meropenemia Meronem-valmistetta ellei hoidosta äidille mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmään "Iho ja ihonalainen kudos" esiintymistiheydellä "tuntematon": Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Pakkausseloste

- Kohta 2 Raskaus ja imetys

On tärkeää, että kerrot lääkärille ennen meropenemihoidon aloittamista, jos imetät tai aiot imettää. Pieni määrä tätä lääkettä kulkeutuu äidinmaitoon. Siksi lääkäri päättää, tuleeko sinun käyttää meropenemia imetyksen aikana.

- Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Vakavat yliherkkyysoireet, joiden oireita ovat kuume, ihottuma, muutokset verestä tehtävien maksan toimintakokeiden tuloksissa (maksantaustymien kohonnut pitoisuudet), tietyn tyyppisten valkosolujen lisääntyminen (eosinofilia) ja suurentuneet imusolmukkeet. Nämä saattavat olla merkkejä niin kutsutusta DRESS-oireyhtymästä, joka on useisiin elimiin vaikuttava yliherkkyysoireyhtymä.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Huhtikuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.6.2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10.8.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSURs concernant le méropénème, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) est favorable à la modification de l'information produit relative à l'allaitement, sur la base d'un signal identifié suite à la revue d'un article publié dans la littérature par Sauberan et al 2012. Ce rapport décrit le cas d'une mère allaitante et recevant un traitement par le méropénème pour une infection des voies urinaires post-partum. Des échantillons de lait ont été collectés et analysés, confirmant la transmission du méropénème dans le lait maternel. Le nourrisson allaité n'a présenté aucun effet indésirable pouvant résulter d'une possible exposition au méropénème via le lait maternel.

Une recherche cumulative dans la base de données des rapports des effets indésirables du titulaire de l'AMM concernant le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DIHS) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS) associée à son utilisation a retrouvé 70 cas rapportés. Un cas (rapporté dans la littérature par Prados-Castano et al 2015) indiquant une relation temporelle, un arrêt de traitement positif, des tests de laboratoire positifs pour le méropénème, des tests négatifs pour les autres médicaments suspectés et une reprise de traitement négative pour tous les autres médicaments, suggère le rôle causal de méropénème. Après une revue de ce cas, le PRAC a approuvé l'évaluation du titulaire de l'AMM, concluant qu'il existe une possibilité raisonnable d'un lien de causalité avec le méropénème, recommandant ainsi l'inclusion de ce terme dans l'information produit.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le(s) PSUR(s) examiné(s), le PRAC a considéré que des changements de l'information produit des médicaments contenant du méropénème étaient justifiés.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes des modalités de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au méropénème, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le méropénème demeure inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSURs doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du méropénème sont actuellement autorisés dans l'UE, ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~) :

Résumé des Caractéristiques du Produit

Rubrique 4.6

Le texte doit être révisé comme suit :

Il a été rapporté que de faibles quantités de méropénème sont excrétées dans le lait maternel ~~Il a été rapporté que le méropénème est excrété dans le lait maternel humain. MERREM IV ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement à moins que le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le bébé.~~ Le méropénème ~~Merrem IV~~ ne ~~doit~~ devrait pas être utilisé pendant l'allaitement à moins que le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le bébé.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de systèmes d'organes SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané avec une fréquence indéterminée : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Notice

- Rubrique 2-Grossesse et allaitement

Il est important que vous informiez votre médecin si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter avant de recevoir du méropénème. De petites quantités de ce médicament passent dans le lait maternel. C'est pourquoi votre médecin décidera si vous devez utiliser le méropénème pendant l'allaitement.

- Rubrique 4 Effets indésirables possibles de fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur base des données disponibles)

Réactions d'hypersensibilité graves comprenant de la fièvre, une éruption cutanée, et des changements dans les tests sanguins qui permettent de vérifier si le foie fonctionne bien (augmentation des enzymes hépatiques) et une augmentation d'un type de globules blancs (éosinophilie) et gonflement des ganglions lymphatiques. Il peut s'agir de signes d'un trouble de la sensibilité de plusieurs organes connu sous le nom de syndrome DRESS

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Avril 2016
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	11 juin 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	10 août 2016

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za meropenem, znanstveni zaključci su sljedeći:

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) složilo se s izmjenom informacija o lijeku vezanom za dojenje na temelju signala koji je bio identificiran nakon pregleda objavljenog literaturnog članka „*Sauberan et al 2012*“. Spomenuto izvješće opisuje slučaj dojilje koja prima meropenem za liječenje infekcije mokraćnog sustava nakon porođaja. Sakupljeni i analizirani uzorci mlijeka potvrđuju izlučivanje meropenema u majčino mlijeko. Dojenče nije iskusilo niti jedan zabilježeni štetni događaj kao posljedicu moguće izloženosti meropenemu putem majčinog mlijeka.

Kumulativnim pretraživanjem izvješća o štetnim događajima sindroma preosjetljivosti uzrokovanog lijekom (DIHS) i reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskom reakcijom (DRESS sindrom) povezanih s primjenom, u bazi sigurnosnih podataka nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet dobiveno je 70 prikaza slučaja. Jedan slučaj (literaturni prikaz slučaja iz „*Prados-Castano et al 2015*“) ukazuje na vremensku povezanost, pozitivni „*dechallenge*“, pozitivne laboratorijske nalaze na meropenem, negativne laboratorijske nalaze na ostale lijekove pod sumnjom i negativan „*rechallenge*“ za sve ostale lijekove pod sumnjom, sugerirajući tako na uzročnu ulogu meropenema. Nakon pregleda spomenutog slučaja, PRAC je potvrdio pregled nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zaključujući da postoji razumna mogućnost uzročne povezanosti sa meropenemom čime preporučuje uključivanje navedenog pojma u informacije o lijeku.

Stoga, s obzirom na podatke prikazane u pregledanom(nim) PSUR-u (-evima), PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže meropenem, opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za meropenem, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) meropenem nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže meropenem, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.6

Tekst je potrebno revidirati na sljedeći način:

Zabilježeno je da se male količine meropenema izlučuju u majčino mlijeko. Zabilježeno je da se meropenem izlučuje u majčino mlijeko. MERREM IV se ne bi smio primjenjivati u dojilja osim ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za dojenče. Meropenem se ne bi smio primjenjivati Merrem IV u dojilja osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za dojenče.

Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „Nepoznato“: Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskom reakcijom (DRESS sindrom)

Uputa o lijeku

Dio 2. Trudnoća i dojenje

Ako dojite ili namjeravate dojeti, važno je da o tome obavijestite svog liječnika prije početka primanja meropenema. Male količine ovog lijeka izlučuju se u majčino mlijeko. Stoga će Vaš liječnik odlučiti o tome trebate li primjenjivati meropenem za vrijeme dojenja.

Dio 4. Moguće nuspojave - Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Ozbiljna reakcija preosjetljivosti uključujući vrućicu, kožni osip i promjene u nalazima krvnih pretraga kojima se provjerava funkcija jetre (povećane razine jetrenih enzima) i povećanje jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i povećani limfni čvorovi. Ovo mogu biti znakovi poremećaja osjetljivosti koji zahvaća više organa poznat kao DRESS sindrom.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	travanj 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. lipnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	10. kolovoza 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) a meropenemre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetése az alábbiak:

A farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottság (PRAC) egyetért abban, hogy a kísérőiratokat egy, a szakirodalomban megjelent, Sauberan és munkatársai által írt cikkben azonosított, biztonságossági szignál alapján a laktációra vonatkozóan frissíteni kell. Ez a beszámoló egy olyan esetet ír le, amikor egy szoptató anya meropenem-kezelést kap egy postpartum húgyúti fertőzésre. Az anyatejből mintákat gyűjtöttek és analizáltak, amelyek megerősítik a meropenem anyatejbe történő átjutását. Az anyatejjel történt lehetséges meropenem-expozíció eredményeként nem észleltek a szoptatott csecsemőnél semmilyen nemkívánatos eseményt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztonságossági adatbázisában az alkalmazással összefüggő, a gyógyszer indukálta túlérzékenységi szindróma (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome – DIHS) és az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS syndrome) nemkívánatos eseményekről szóló jelentések kumulatív keresése 70 esetismertetést eredményezett. Egy eset (szakirodalmi esetismertetés, Prados-Castano és munkatársai, 2015) időbeli összefüggést jelzett, pozitív eredményt adott a gyógyszer elhagyása (pozitív dechallenge), pozitívak voltak a meropenemre vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok, negatívak voltak az egyéb, gyanúsítható gyógyszerekre vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok, és az egyéb gyógyszerek ismételt adásának negatív eredménye (negatív rechallenge) az összes egyéb, gyanúsítható gyógyszer esetén a meropenem oki összefüggést mutató szerepére utal. Ennek az esetnek a felülvizsgálatakor a farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottság jóváhagyta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett felülvizsgálatot, és arra a következtetésre jutott, hogy elfogadható esély van arra, hogy oki összefüggés áll fent a meropenemmel, ezért javasolja a szakkifejezés kísérőiratokban történő szerepeltetését.

Ezért a felülvizsgált időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben a bemutatott adatok tekintetében a Farmakovigilanciái Kockázatértékelő Bizottság azon a véleményen volt, hogy a meropenemet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak a módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A meropenemre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a meropenem hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, meropenemet tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

Nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosítása

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.6 pont

A szöveget az alábbiak szerint kell átdolgozni:

Beszámoltak arról, hogy a meropenem kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Beszámoltak arról, hogy a meropenem kiválasztódik a humán anyatejbe. A MERREM IV-t nem szabad alkalmazni szoptató nőknél, csak akkor, ha a lehetséges előnyök felülmúlják a gyermekre gyakorolt lehetséges kockázatokat. A meropenemet nem szabad alkalmazni szoptató nőknél, csak akkor, ha az anya kezelésének lehetséges előnyei felülmúlják a gyermekre gyakorolt lehetséges kockázatokat.

- 4.8 pont

Az alábbi mellékhatásokkal ki kell egészíteni a „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriát, nem ismert gyakorisággal: Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció (DRESS szindróma)

Betegtájékoztató

- 2. pont Terhesség és szoptatás

Fontos, hogy mielőtt meropenemet kapna, mondja el kezelőorvosának, ha szoptat, vagy szoptatást tervez. Ez a gyógyszer kis mennyiségben átjut az anyatejbe. Ezért a kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy szabad-e alkalmaznia a meropenemet a szoptatás alatt.

- 4. pont „Lehetséges mellékhatások”, nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Súlyos túlérzékenységi reakciók, beleértve a lázat, bőrkiválasztást és a máj működését ellenőrző vérvizsgálatokkal kimutatott elváltozásokat (emelkedett májenzimszintek), a fehérvérsejtek egyik típusának emelkedett szintjét (eozinofília) és a nyirokcsomó-megnagyobbodást. Ezek a DRESS-szindróma (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció) néven ismert, több szervet érintő túlérzékenységgel járó kórkép tünetei lehetnek.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. április
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. június 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. augusztus 10.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir meropenem eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

PRAC samþykkti breytingu á lyfjaupplýsingunum m.t.t. brjóstagjafar á grundvelli merkis sem borið var kennsl á í endurskoðun á birtri grein eftir Sauberan og fleiri frá 2012. Þessi skýrsla lýsir tilviki þar sem móðir sem var með barn á brjósti fékk meropenem meðferð vegna þvagfærasýkingar eftir að hafa fætt barn. Mjólkursýni voru tekin og greind og staðfestu meropenem í brjóstamjólk. Ekki var tilkynnt um aukaverkanir hjá barninu vegna hugsanlegrar útsetningu fyrir meropenem í brjóstamjólk.

Við leit í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafans að aukaverkanaskýrslum um ofnæmisheilkenni af völdum lyfja (DIHS) og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) í tengslum við notkunina fundust 70 tilvik. Eitt tilfelli (birt tilfellaskýrsla Prados-Castano og fleiri frá 2015), sem gefur til kynna tímaháð orsakasamband, að aukaverkun hverfur þegar meðferð er hætt, niðurstöður blóðrannsóknna fyrir meropenemi eru jákvæðar, niðurstöður blóðrannsóknna á öðrum lyfjum sem koma til greina eru neikvæðar og að aukaverkun kemur ekki aftur þegar meðferð með öðrum lyfjum sem koma til greina er hafin, bendir til orsakasamhengis við meropenem. Við endurskoðun á þessu tilviki samþykkti PRAC niðurstöður markaðsleyfishafans sem ályktaði að raunhæfur möguleiki sé á að það sé orsakasamband við meropenem og mælir því með að þessum upplýsingum sé bætt í lyfjaupplýsingarnar.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga í endurskoðuðu PSUR taldi PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingum sem innihalda meropenem ættu rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir meropenem telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda meropenem, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda meropenem og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er **gegnumstrikaður**)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.6

Umorða skal samkvæmt eftirfarandi:

Greint hefur verið frá því að meropenem skilst út í litlu magni í móðurmjólk hjá mönnum Greint hefur verið frá því að meropenem greinist í móðurmjólk hjá mönnum. Ekki skal nota Meronem hjá konum með barn á brjósti nema að hugsanlegur ávinningur vegi þyngra hugsanlega áhættu fyrir barnið. **Ekki skal nota meropenem Meronem hjá konum með barn á brjósti nema að hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið.**

- Kafla 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn Húð og undirhúð með tíðnina ekki þekkt:

Lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni)

Fylgiseðill

- Kafla 2 Meðganga og brjóstagiöf

Mikilvægt er að þú segir læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að vera með barn á brjósti áður en þú færð meropenem. Lítið magn lyfsins berst yfir í brjóstamjólk. Því mun lækurinn ákveða hvort þú tekur meropenem á meðan þú ert með barn á brjósti.

- Kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð með m.a. hita, húðútbrotum og breytingum á niðurstöðum blóðprófa sem athuga hversu vel lifrin starfar (aukning lifrarentsíma) og aukningu ákveðinnar tegundar af hvítum blóðkornum (eosíníklafjöld) og stækkuðum eitlum. Þetta geta verið einkenni um ofnæmisröskun sem kemur fram í mörgum líffærum og kallast DRESS heilkenni.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki á CMDh niðurstöðunni:	Apríl 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. júní 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. ágúst 2016

Allegato I
Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del PRAC sul Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per meropenem, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha approvato le modifiche degli stampati per il medicinale relative all'allattamento sulla base di un segnale che è stato identificato a seguito della revisione di un articolo di letteratura pubblicato da Sauberan et al 2012. Questo report descrive il caso di una madre che allatta che sta ricevendo un trattamento a base di meropenem per un'infezione post-parto del tratto urinario. I campioni di latte sono stati raccolti e analizzati confermando la trasmissione di meropenem nel latte materno. Il lattante non ha sperimentato alcuna reazione avversa riportata come conseguenza della possibile esposizione al meropenem attraverso il latte materno.

Una ricerca cumulativa nel database di sicurezza per gli eventi avversi del titolare dell'AIC riferisce di sindrome da ipersensibilità farmaco-indotta (DIHS) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in associazione con l'uso recuperati 70 casi clinici. Un caso (caso clinico di letteratura di Prados-Castano et al 2015), che indica una relazione temporale, un dechallenge positivo, test di laboratorio positivi per meropenem, test di laboratorio negativi per altri farmaci sospetti e rechallenge negativo per tutti gli altri farmaci sospetti, suggerisce un ruolo causale di meropenem. Dopo la revisione di questo caso il PRAC ha approvato la revisione del titolare di AIC concludendo che esiste una ragionevole possibilità che vi sia una relazione causale con meropenem raccomandando così l'inclusione del termine nelle informazioni sul medicinale.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nello PSUR revisionato, il PRAC ha ritenuto che le modifiche agli stampati delle specialità medicinali contenenti meropenem, fossero giustificate.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su meropenem il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente meropenem sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti meropenem attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.6

La formulazione dovrebbe essere modificato come segue:

È stato segnalato che piccole quantità di meropenem sono escrete nel latte materno. È stato segnalato che meropenem è escreto nel latte materno. Merrem IV non deve essere usato nelle donne che allattano al seno a meno che il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il bambino. Meropenem Merrem IV non deve essere usato nelle donne che allattano al seno a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il bambino.

- Sezione 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la classificazione sistemica organica (*System Organ Class*, SOC) dei disordini della pelle e del tessuto sottocutaneo con frequenza non nota: **reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)**

Foglio illustrativo

- Sezione 2-Gravidanza e allattamento

E 'importante che informi il medico se sta allattando o se ha intenzione di allattare prima di prendere meropenem. Piccole quantità di questo farmaco passano nel latte materno. Pertanto, il medico deciderà se deve usare meropenem durante l'allattamento.

- Sezione 4-Possibili effetti indesiderati con frequenza non nota (non è possibile stimarla dai i dati disponibili)

Reazioni di ipersensibilità gravi che comportano febbre, eruzioni cutanee, cambiamenti nelle analisi del sangue che controllano come il fegato sta lavorando (aumento dei livelli di enzimi epatici), aumento di un tipo di globuli bianchi del sangue (eosinofilia) e ingrossamento dei linfonodi. Questi possono essere i segni di un disturbo di sensibilità multi-organo noto come DRESS.

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Aprile 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11/06/2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 /08/2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto meropenemo periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*) pasiekė sutarimą, kad reikia papildyti vaistinio preparato informaciją apie vartojimą žindymo laikotarpiu remiantis signalu, identifikuotu peržiūrėjus publikuotą literatūrą (Sauberan ir kt. 2012 m. straipsnį). Ten aprašytas atvejis, kai žindyvė vartojo meropenemą šlapimo takų infekcijai po gimdymo gydyti. Paėmus ir ištyrus jos pieno mėginius pasitvirtino, kad meropenemo patenka į pieną. Žindomam kūdikiui jokio nepageidaujamo reiškinio dėl galimos su motinos pienu gauto meropenemo ekspozicijos neužfiksuota.

Atlikta registruotojo saugumo duomenų bazės kumuliacinė peržiūra dėl vaistinio preparato sukkelto padidėjusio jautrumo sindromo (angl. *Drug Induced Hypersensitivity Syndrome* – *DIHS*) ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – *DRESS* sindromas) nepageidaujamų reiškinų vartojant meropenemą. Rasta 70 tokių atvejų, iš kurių vienu, aprašytu literatūroje (*Prados-Castano ir kt., 2015 m.*), nustatytas ryšys laike, teigiama nutraukimo reakcija, teigiami meropenemo laboratorinių tyrimų duomenys, neigiami kitų įtariamų vaistinių preparatų laboratorinių tyrimų duomenys ir neigiama reakcija į pakartotiną visų kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą. Visa tai leidžia manyti, kad šių sutrikimų priežastis buvo meropenemo vartojimas. *PRAC*, įvertinęs šį atvejį, pritarė registruotojo vertinimo išvadai, kad tikėtinas priežastinis ryšys tarp meropenemo vartojimo ir šių sutrikimų, todėl rekomendavo juos įtraukti į vaistinio preparato informaciją.

Dėl to, atsižvelgdamas į įvertintame *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* padarė išvadą, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra meropenemo, informaciją.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl meropenemo, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra meropenemo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra meropenemo, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir parvyškintas, ištrinamas tekstas ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

Tekstą reikia pakeisti kaip nurodyta žemiau.

Nustatyta, kad mažas meropenemo kiekis patenka į moters pieną. Nustatyta, kad meropenemo patenka į moters pieną. Į veną leidžiamo MERREM negalima vartoti žindyvėms, išskyrus atvejį, kai laukiama nauda yra didesnė už galimą riziką kūdikiui. Merrem IV Žindyvėms negalima vartoti meropenemo, išskyrus atvejį, kai laukiama nauda yra didesnė už galimą riziką kūdikiui.

- 4.8 skyrius

Šią nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis nežinomas, reikia įtraukti tarp odos ir poodinio audinio sutrikimų: „**Reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas)**“.

Pakuotės lapelis

- 2 skyriaus skyrelis „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“

Prieš pradėdant vartoti meropenemą svarbu pasakyti gydytojui, jeigu žindote arba ruošiatės žindyti. Mažas šio vaisto kiekis patenka į moters pieną. Dėl to ar Jums vartoti meropenemą žindymo laikotarpiu, nuspręs gydytojas.

- 4 skyriaus skyrelis „Galimas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (jo negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis)“

Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, kurios pasireiškia karščiavimu, odos išbėrimu ir kraujo rodiklių, rodančių kepenų funkciją, pokyčiais (padidėjęs kepenų fermentų kiekis); padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (eozinofilija) ir padidėję limfmazgiai. Tai gali būti daugelio organų jautrumo sindromo sukeltamų sutrikimų, vadinamų DRESS sindromu, požymiai.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. balandžio <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-06-11
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-08-10

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par meropenēma periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

PRAC piekrīt izmaiņām zāļu informācijā saistībā ar krūts barošanu, ņemot vērā signālvēsti, kas atklāta, publicētajā literatūrā pārskatot *Sauberan et al 2012* rakstu. Šajā ziņojumā aprakstīts gadījums, kad ar krūti barojošai mātei ar meropenēmu tika ārstēta pēcdzemdību urīnceļu infekcija. Tika paņemti piena paraugi, kas tika analizēti, un tika apstiprināta meropenēma izdalīšanās mātes pienā. Zīdāinim pēc iespējamās pakļaušanas meropenēma iedarbībai ar mātes piena starpniecību nebija nekādu blakusparādību, par ko tiktu ziņots.

Kumulatīva blakusparādību ziņojumu par zāļu lietošanas izraisītu paaugstinātas jutības sindromu (*Drug Induced Hypersensitivity Syndrome - DIHS*) un zāļu lietošanas izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS* sindroms) meklēšanā reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) drošuma datubāzē saistībā ar zāļu lietošanu tika atlasīti ziņojumi par 70 gadījumiem. Viens gadījums (*Prados-Castano et al 2015* gadījuma ziņojums literatūrā), kas liecināja ar saistību laika ziņā, pozitīvu reakciju, pārtraucot zāļu lietošanu, pozitīvām meropenēma laboratoriskām analīzēm, negatīvām citu iespējamo zāļu laboratoriskām analīzēm un negatīvu reakciju, atkārtoti lietojot visas citas iespējamās zāles, norādīja par cēlonisku sakarību ar meropenēma lietošanu. Analizējot šo gadījumu, *PRAC* akceptēja RAĪ pārskatu, secinot, ka ir pamatota cēloniskas sakarības iespējamība ar meropenēma lietošanu, un tāpēc iesaka iekļaut šo terminu zāļu informācijā.

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītajā PADZ norādītos datus, *PRAC* uzskata, ka meropenēmu saturošu zāļu produkta informācijā nepieciešami grozījumi.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par meropenēmu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu meropenēmu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur meropenēmu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~nesvītrots~~)

Zāļu apraksts

4.6. apakšpunkts

Teksts jālabo tā, kā norādīts tālāk.

~~Zinots, ka cilvēkam nedaudz meropenēma izdalās mātes pienā. Zinots, ka cilvēkam meropenēms izdalās mātes pienā. MERREM IV nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku bērnam. Meropenēmu nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku bērnam.~~

- 4.8. apakšpunkts

OSG "Ādas un zemādas audu bojājumi" biežuma grupā "Nezināmi" jāpievieno šāda blakusparādība: Zāļu lietošanas izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms)

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts – Grūtniecība un barošana ar krūti

Noteikti pirms meropenēma lietošanas sākšanas izstāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai Jums ir nodoms barot bērnu ar krūti. Neliels šo zāļu daudzums izdalās mātes pienā. Tāpēc ārsts lems, vai barošanas laikā ar krūti Jums būtu jālieto meropenēms.

- 4. punkts – Iespējamās blakusparādības – Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Smagas paaugstinātas jutības reakcijas ar drudzi, ādas izsitumiem un aknu darbības pārbaudei veiktu asins analīžu rezultātu pārmainām (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), noteikta balto asins šūnu veida daudzuma palielināšanās (eozinofilija), un palielināti limfmezgli. Tās var būt daudzu orgānu jutības traucējumu, ko sauc par DRESS sindromu, pazīmes.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. g. aprīlis
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	11/06/2016
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	10/08/2016

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal meropenem, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Il-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC) qabel fuq l-emenda tal-informazzjoni tal-prodott fir-rigward tat-treddiġ abbażi ta' sinjal li kien identifikat wara r-reviżjoni ta' letteratura ppublikata minn Sauberan et al 2012. Dan ir-rapport jiddeskrivi l-każ ta' omm li dak iż-żmien kienet qiegħda tredda' li kienet qiegħda tircievi l-kura b'meropenem għal infezzjoni fl-apparat tal-awrina wara t-twelid. Ittiegħdu u ġew analizzati kampjuni tal-ħalib fejn giet kkonfermata t-trażmissjoni ta' meropenem fil-ħalib tas-sider. It-tarbija li kienet qed titredda' ma esperjenzat ebda AE rrapportat bħala riżultat ta' esponiment possibbli għal meropenem permezz tal-ħalib tas-sider.

Tfittxija kumulattiva tal-baži tad-dejta tas-sigurtà tad-Detentur għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għal rapporti ta' avveniment avvers (AE) dwar is-Sindrome ta' Sensittività Eċċessiva Kkaġunata mill-Mediċina (DIHS, Drug Induced Hypersensitivity Syndrome) u Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (sindrome DRESS) f'assoċjazzjoni mal-użu sabet 70 rapport ta' każijiet. Każ wiehed (rapport tal-każ tal-letteratura minn Prados-Castano et al 2015) jindika relazzjoni temporali, irtirar pożittiv (tal-mediċina suspettata), testijiet tal-laboratorju għal meropenem pożittivi, testijiet tal-laboratorju għal mediċini suspettati oħrajn negattivi u riesponiment negattiv għall-mediċini suspettati l-oħrajn kollha, jissuġġerixxi rwol kawżali ta' meropenem. Wara reviżjoni ta' dan il-każ, il-PRAC approva r-reviżjoni tal-MAH fejn ikkonkluda li hemm possibbiltà raġonevoli li hemm relazzjoni kawżali b'meropenem b'hekk jirrakkomanda l-inkluzjoni tat-terminu fl-informazzjoni tal-prodott.

Għaldaqstant, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSURs riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet għall-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom meropenem, kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal meropenem is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom is-sustanza(i) attiva(i) meropenem huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom meropenem huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott of Product Characteristics

Sezzjoni 4.6

Il-kliem għandu jiġi rivedut kif ġej:

Ammonti żgħar ta' meropenem ġew irrapportati li kienu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem Meropenem kien irrapportat li ġie eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. MERREM IV m'għandux jintuża f'nisa li qegħdin iredgħu sakemm il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tarbija. Meropenem Merrem IV m'għandux jintuża f'nisa li jkunu qegħdin iredgħu sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tarbija.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiġi miżjuda taħt id-Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda SOC bi frekwenza mhux magħrufa: Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (sindrome DRESS)

Fuljett ta' Taghrif

- Sezzjoni 2-Tqala u treddiġh

Huwa importanti li tqhid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tredda' jew jekk għandek il-ħsieb li tredda' qabel ma tircievi meropenem. Ammonti żgħar ta' din il-medicina jgħaddu fil-ħalib tas-sider. Għaldaqstant, it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk għandekx tuża meropenem waqt li tkun qiegħda tredda'.

- Sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva li jinvolvu deni, raxx tal-ġilda, u bidliet fit-testijiet tad-demmm li jiċċekkjaw kif qiegħed jaħdem il-fwied (żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied) u żieda f'tip ta' cellula bajda tad-demmm (eosinofilia) u noduli limfatiċi mkabbra. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' disturb ta' sensitività ta' ħafna organi magħruf bhala sindrome DRESS.

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	April 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	11 ta' Ġunju 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	10 ta' Awwissu 2016

BIJLAGE I

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor meropenem, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het PRAC heeft overeenstemming bereikt over een wijziging van de productinformatie met betrekking tot het geven van borstvoeding, op basis van een signaal dat werd vastgesteld na de evaluatie van een gepubliceerd literatuurartikel van Sauberan *et al* 2012. Dit rapport beschrijft een casus van een moeder die borstvoeding gaf en werd behandeld met meropenem voor een postpartum urineweginfectie. Melkmonsters werden verzameld en geanalyseerd waarbij werd bevestigd dat meropenem in de moedermelk werd uitgescheiden. De zuigeling heeft geen gerapporteerde bijwerking ervaren als gevolg van de mogelijke blootstelling aan meropenem via de moedermelk.

Tijdens een cumulatief onderzoek van de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder voor bijwerkingmeldingen van geneesmiddel-geïnduceerd overgevoeligheidssyndroom (*Drug Induced Hypersensitivity Syndrome*, DIHS) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS-syndroom) samenhangend met het gebruik werden 70 casussen gevonden. Eén casus (literatuur casusrapport van [Prados-Castano et al 2015](#)) die wijst op een tijdsverband, een positieve dechallenge, positieve laboratoriumtesten voor meropenem, negatieve labtesten voor andere verdachte geneesmiddelen en een negatieve rechallenge voor alle andere verdachte geneesmiddelen, suggereert een causaal verband met meropenem. Bij de beoordeling van deze casus heeft het PRAC de evaluatie van de vergunninghouder bevestigd en geconcludeerd dat er een redelijke mogelijkheid bestaat dat er een oorzakelijk verband is met meropenem en daarom de opname van de term in de productinformatie aanbevelen.

In het licht van de gegevens gepresenteerd in de PSUR, was het PRAC daarom van mening dat veranderingen van de productinformatie van geneesmiddelen die meropenem bevatten gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor meropenem is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof meropenem bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die meropenem bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

BIJLAGE II

**WIJZIGINGEN IN DE PRODUCTINFORMATIE VAN HET (DE) NATIONAAL
GEREGISTREERDE GENEESMIDDEL(EN)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.6

De tekst moet als volgt worden herzien:

Er is gerapporteerd dat kleine hoeveelheden meropenem worden uitgescheiden in de moedermelk. Er is gerapporteerd dat meropenem wordt uitgescheiden in de moedermelk. Meropenem IV dient niet te worden gebruikt in vrouwen die borstvoeding geven tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de baby. Meropenem Merrem IV mag niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de baby.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient onder de Systeem/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen te worden toegevoegd met een frequentie niet bekend: Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS-syndroom)

Bijsluiter

- Rubriek 2-Zwangerschap en borstvoeding

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u borstvoeding geeft of als u van plan bent borstvoeding te gaan geven voordat u meropenem gaat gebruiken. Kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel worden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom zal uw arts beslissen of u meropenem mag gebruiken wanneer u borstvoeding geeft.

- Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen frequentie niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van beschikbare gegevens)

Ernstige overgevoeligheidsreacties met koorts, huiduitslag en veranderingen in de bloedtesten waarmee gecontroleerd wordt hoe de lever werkt (verhoogde niveaus van leverenzymen) en een toename van een type witte bloedcellen (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren. Dit kunnen tekenen zijn van een overgevoeligheidsaandoening van meerdere organen bekend als het DRESS-syndroom.

BIJLAGE III

TIJDSHEMA VOOR DE TENUITVOERLEGGING VAN DEZE AANBEVELING

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	April 2016
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 juni 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 augustus 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for meropenem er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) er, på bakgrunn av signal som ble identifisert etter en gjennomgang av en publisert artikkel av Sauberan et al 2012, enige i tillegget til preparatomtalen med hensyn til amming. Rapporten beskriver ett tilfelle der en mor som ammet fikk meropenembehandling for en urinveisinfeksjon etter fødsel. Det ble samlet inn prøver fra morsmelk og analyse bekreftet at meropenem ble overført til morsmelk. Det ble ikke rapportert om at det diende barnet fikk bivirkninger som en følge av en mulig meropenemeksponering via morsmelk.

I et kumulativt søk i bivirkningsdatabasen til innehaver av markedsføringstillatelsen etter bivirkningsmeldinger om legemiddelindusert overfølsomhetsyndrom (DIHS) og bivirkninger med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS- syndrom) i forbindelse med bruk av meropenem, ble det funnet 70 bivirkningsmeldinger. En melding (bivirkningsmelding i artikkel av Prados- Vastano et al 2015) tydet på en sammenheng med hensyn på tidspunkt, positiv dechallenge, positiv laboratorietest av meropenem, negativ labtest for andre mistenkte legemidler samt negativ rechallenge for alle andre mistenkte legemidler, noe som tyder på en årsakssammenheng med meropenem. Ved gjennomgang av disse meldingene støtter PRAC gjennomgangen fra innehaver av markedsføringstillatelsen som konkluderer med at det er ganske sannsynlig at det er en årsakssammenheng med meropenem, og anbefaler derfor å inkludere disse bivirkningene i preparatomtalen.

Sett i lys av de fremlagte dataene i periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter vurderer derfor PRAC at endringene i preparatomtalen for legemidler som inneholder meropenem er begrunnet.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for meropenem mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder meropenem er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder meropenem er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

Pkt. 4.6

Ordlyden skal endres som følger:

Det har blitt rapportert om utskillelse av små mengder meropenem i morsmelk. ~~Det har blitt rapportert om utskillelse av meropenem i morsmelk. Meropenem bør ikke brukes hos kvinner som ammer med mindre potensiell fordel oppveier den potensielle risikoen for barnet.~~ Meropenem ~~Meropenem~~ bør ikke brukes hos kvinner som ammer med mindre potensiell nytte for mor veier opp for mulig risiko for barnet.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger bør legges til under organklasser Hud og andre underhudssykdommer med ukjent frekvens: Bivirkninger med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom)

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2 Graviditet og amming

Før du får meropenem er det viktig at du informerer legen dersom du ammer eller planlegger å amme. Mindre mengder av legemidlet passerer over i morsmelk. Legen vil derfor avgjøre om du skal bruke meropenem mens du ammer.

- Avsnitt 4 Mulige bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkludert feber, hudutslett og endringer i blodtester som avdekker leverfunksjonen (økte nivåer av leverenzymmer) og en økning i en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter. Dette kan være tegn på en sykdom med følsomhet i mange organer kjent som DRESS syndrom.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	April 2016
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. juni 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. august 2016

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących meropenemu, wnioski naukowe są następujące:

Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. PRAC) uzgodnił wprowadzenie do informacji o produkcie leczniczym poprawek dotyczących laktacji, na podstawie sygnału, który zidentyfikowano po analizie artykułu opublikowanego przez Sauberan i wsp. w 2012 roku. W doniesieniu tym opisano przypadek matki karmiącej piersią, leczonej meropenemem z powodu poporodowego zakażenia układu moczowego. Pobrano i przebadano próbki mleka i potwierdzono przenikanie meropenemu do mleka kobiecego. U dziecka karmionego piersią nie wystąpiły zdarzenia niepożądane w wyniku możliwego narażenia na meropenem przyjmowany z mlekiem matki.

Skumulowana analiza prowadzonej przez podmiot odpowiedzialny bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, przeprowadzona w celu wykrycia doniesień o skojarzonych ze stosowaniem leku następujących działaniach niepożądanych (AE): zespół nadwrażliwości indukowanej lekami (ang. Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS) oraz zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), objęła 70 opisów przypadków. W jednym przypadku (doniesienie literaturowe – opis przypadku przedstawiony przez [Prados-Castano i wsp. w roku 2015](#)) wykazano związek czasowy, pozytywny skutek odstawienia leku, dodatnie wyniki testów laboratoryjnych wykrywających meropenem, ujemne wyniki testów laboratoryjnych dotyczących wykrycia innych spodziewanych leków oraz ujemny wynik ponownego zastosowania wszystkich innych podejrzewanych leków, co świadczy o przyczynowej roli meropenemu. Po przeanalizowaniu tego przypadku komitet PRAC zatwierdził analizę dokonaną przez podmiot odpowiedzialny, stwierdzając, że uzasadniona jest możliwość występowania związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem meropenemu i zalecając wprowadzenie tej informacji do druków informacyjnych produktu leczniczego.

Z tego względu, wobec danych przedstawionych w analizowanym (analizowanych) raporcie (raportach) PSUR, komitet PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających meropenem.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji meropenem komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną meropenem pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu dla produktów będących przedmiotem oceny raportu PSUR. O ile dodatkowe produkty lecznicze zawierające meropenem są aktualnie dopuszczone do obrotu w UE lub są przedmiotem procedur dopuszczających do obrotu w UE w przyszłości, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały odpowiednio zmienione.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany do uwzględnienia w odpowiednich punktach informacji o produkcie (nowy tekst **podkreślony i wytłuszczony**, tekst usunięty ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.6

Tekst należy zmienić w następujący sposób:

Notowano wydzielanie niewielkich ilości meropenemu z mlekiem kobiety. Zgłaszano wydzielanie meropenemu z mlekiem kobiety. Produkt MERREM IV nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią, o ile potencjalne korzyści nie przewyższają potencjalnych zagrożeń dla dziecka. Meropenemu Merrem IV nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” z częstością nieznana: Zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS Syndrome).

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 – Ciąża i karmienie piersią

Istotne jest, aby przed rozpoczęciem przyjmowania meropenemu pacjentka poinformowała swojego lekarza, czy karmi piersią lub czy zamierza karmić piersią. Niewielkie ilości tego leku przenikają do mleka kobiety. Dlatego lekarz zdecyduje, czy pacjentka powinna stosować meropenem w okresie karmienia piersią.

- Punkt 4 – Możliwe działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poważne reakcje nadwrażliwości w tym gorączka, wysypka skórna, zmiany wyników badania krwi służących ocenie czynności wątroby (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) oraz zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (eozynofilów), a także powiększenie węzłów chłonnych. Mogą być one objawami wielonarządowego zaburzenia na tle nadwrażliwości, określanego jako zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi.

Aneks III

Harmonogram wdrożenia niniejszego stanowiska

Harmonogram wdrożenia niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska grupy koordynacyjnej CMDh:	Kwiecień 2016
Przekazanie odnośnym władzom krajowym tłumaczeń aneksów dotyczących stanowiska:	11 czerwca 2016
Wdrożenie stanowiska przez Kraje Członkowskie (przedłożenie wniosku o zmianę przez podmiot odpowiedzialny):	10 sierpnia 2016

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o RPS de meropenem, as conclusões científicas são as seguintes:

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) concordou com a alteração das informações do produto relativamente ao aleitamento com base num sinal identificado na sequência da revisão de um artigo de literatura publicado pela Sauberan et al 2012. Este relatório descreve o caso de uma mãe a amamentar e a receber tratamento com meropenem para uma infeção das vias urinárias pós-parto. As amostras de leite foram recolhidas e analisadas confirmando a transmissão de meropenem através de leite materno. Não houve notificação de qualquer acontecimento adverso (AA) no lactente como resultado de uma exposição possível ao meropenem através do leite materno.

Uma pesquisa cumulativa na base de dados de segurança do Titular da Autorização de Introdução no Mercado para notificações de acontecimentos adversos (AA) de Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Fármaco (DIHS) e Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome de DRESS) associados à utilização obteve 70 casos notificados. Um caso (notificação de um caso de literatura por Prados-Castano et al 2015) indicando uma relação temporal, *dechallenge* (remissão de acontecimento após interrupção do medicamento) positivo, análises laboratoriais positivas para meropenem, análises laboratoriais negativas para outros fármacos suspeitos e *rechallenge* (reaparecimento do acontecimento após reintrodução do medicamento) negativo para todos os outros fármacos suspeitos, sugere um papel causal de meropenem. Após análise deste caso, o PRAC aprovou a revisão do Titular de AIM concluindo que há possibilidade razoável de existir uma relação causal com meropenem, recomendando assim a inclusão do termo nas informações do produto.

Por conseguinte, face aos dados apresentados no RPS revisto, o PRAC considera que são necessárias alterações na informação do produto de medicamentos contendo meropenem.

O CMDh concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos para a alteração aos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao meropenem, o CMDh é de opinião que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo meropenem se mantém na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do produto.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado dos produtos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo meropenem estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de futuros procedimentos de autorização na UE, o CMDh recomenda que os termos de

tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimento nacional**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.6

O texto deve ser revisto da seguinte forma:

Foi notificada a excreção de pequenas quantidades de meropenem no leite humano. Foi notificado que meropenem é excretado no leite humano. MERREM-IV não deve ser utilizado em mulheres a amamentar a não ser que o benefício potencial justifique o risco potencial para o bebé. Meropenem MERREM-IV não deve ser utilizado em mulheres a amamentar a não ser que o benefício potencial para a mãe justifique o risco potencial para o bebé.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada sob a CSO Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos com uma frequência desconhecido: Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome de DRESS)

Folheto Informativo

- Secção 2-Gravidez e amamentação

É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou se pretende amamentar antes de lhe ser administrado meropenem. Pequenas quantidades deste medicamento passam para o leite materno. Portanto, o seu médico irá decidir se deve utilizar meropenem durante a amamentação.

- Secção 4 Efeitos secundários possíveis frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Reações de hipersensibilidade graves envolvendo febre, erupção na pele, e alterações nos resultados das análises ao sangue que verificam o funcionamento do fígado (aumento dos níveis das enzimas hepáticas) e um aumento de um tipo de glóbulos brancos (eosinófilos) e inchaço de gânglios linfáticos. Estes podem ser sinais de um transtorno multi-orgânico da sensibilidade conhecido por síndrome de DRESS.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo pelo CMDh:	april 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	11 junho 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação de uma alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 agosto 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor

Autorizațiilor de Punere pe Piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-uri pentru meropenem, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance risk Assessment Committee = PRAC) a recomandat modificarea informațiilor de prescriere referitoare la lactație, pe baza semnalelor identificate la analiza unui articol de specialitate publicat de Sauberan et al în 2012. Acest raport descrie cazul unei mame care alăptează și căreia i se administrează meropenem pentru o infecție postpartum a tractului urinar. Au fost colectate și analizate probe de lapte care au confirmat transmiterea meropenem în laptele matern. Sugarul nu a prezentat vreo reacție adversă raportată ca rezultat la posibila expunere la meropenem, prin laptele matern.

O căutare cumulativă în baza de date a Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață cu informații de siguranță pentru raportări de reacții adverse (RA) de sindrom de hipersensibilitate indus medicamentos și pentru reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) apărute la asocierea cu utilizarea medicamentului a condus la 70 de cazuri raportate. Un caz (raportat în literatură de Prados-Castano et al în 2015) indicând o relație temporală, remitere pozitivă, rezultate de laborator pozitive pentru meropenem, rezultate de laborator negative pentru alte medicamente suspectate și reexpunere negativă pentru toate celelalte medicamente suspectate, sugerează o relație de cauzalitate cu meropenem. După evaluarea acestui caz, PRAC a susținut evaluarea DAPP concluzionând că posibilitatea existenței unei relații cauzale cu meropenem este întemeiată, recomandând, prin urmare, includerea acestei observații în informațiile produsului.

Prin urmare, luând în considerare datele disponibile în RPAS revizuite, PRAC a considerat că modificarea informațiilor produsului pentru medicamentele care conțin meropenem este întemeiată.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru meropenem, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin meropenem este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin meropenem sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters **este tăiat**)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.6

Documentul trebuie revizuit astfel:

A fost raportată excreția unor cantități mici de meropenem în laptele uman. A fost raportată excreția meropenem în laptele uman. MERREM IV nu trebuie administrat femeilor care alăptează, cu excepția cazului în care potențialul beneficiu justifică potențialul risc pentru sugar. Meropenem Merrem IV nu trebuie administrat femeilor care alăptează, cu excepția cazului în care potențialul beneficiu pentru mamă justifică potențialul risc pentru sugar.

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, cu frecvență necunoscută: Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).

Prospect

- Punctul 2-Sarcina și alăptarea

Este important sa-i spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați înainte de a vi se administra meropenem. Mici cantități din acest medicament trec în laptele matern. Prin urmare, medicul dumneavoastră va decide dacă puteți folosi meropenem în perioada în care alăptați.

- Punctul 4 Reacții adverse posibile cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții de hipersensibilitate grave, incluzând febră, erupție cutanată tranzitorie și modificări ale rezultatelor testelor de laborator care arată cât de bine vă funcționează ficatul (creșterea concentrației unor enzime hepatice) și creșterea unui tip de celule albe (eozinofilie) și mărirea ganglionilor limfatici. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni de sensibilitate multi-organ, numită sindrom DRESS.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Timetable for the implementation of this position

Adoptarea poziției CMDh:	aprilie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 iunie 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 august 2016

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre meropeném sú vedecké závery nasledovné:

Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) schválil zmenu informácií o lieku týkajúcu sa laktácie na základe podnetu, ktorý bol identifikovaný po preskúmaní článku od Sauberan et al 2012 uverejneného v literatúre. Táto správa opisuje prípad dojčiacej matky liečenej meropenémom pre popôrodnú infekciu močových ciest. Odoberali a analyzovali sa vzorky mlieka, pričom sa potvrdil prechod meropenému do materského mlieka. U dojčeného dieťaťa sa nevyskytovali žiadne hlásené nežiaduce udalosti v dôsledku možnej expozície meropenému prostredníctvom materského mlieka.

Kumulatívne vyhľadávanie hlásení o liekmi indukovanom hypersenzitívnom syndróme (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DIHS) a o liekmi vyvolanej reakcii s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm) súvisiacich s užívaním lieku v bezpečnostnej databáze nežiaducich udalostí (adverse event, AE) držiteľa rozhodnutia o registrácii vyhľadalo 70 prípadov. Jeden prípad (kazuistika z literatúry [Prados-Castano et al 2015](#)) indikujúci časovú súvislosť, ústup po vysadení lieku (positive dechallenge), pozitívne laboratórne testy na meropeném, negatívne laboratórne testy na iné podozrivé liečivá a chýbajúci opätovný výskyt reakcie (negative rechallenge) po opätovnom nasadení všetkých ostatných podozrivých liekov naznačuje kauzálnu úlohu meropenému. Po preskúmaní tohto prípadu PRAC schválila posudok držiteľa rozhodnutia o registrácii so záverom, že existuje racionálna možnosť kauzálneho vzťahu s meropenémom a preto odporúča zahrnutie tejto skutočnosti do informácií o lieku.

Preto, na základe údajov predložených v posudzovanej správe PSUR, Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) považuje zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce meropeném sa odôvodnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre meropeném je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo meropeném je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce meropeném, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.6

Formulácia má byť upravená nasledovne:

Zaznamenalo sa, že malé množstvo meropenému sa vylučuje do materského mlieka u ľudí.
~~Zaznamenalo sa, že meropeném sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. MERREM-IV sa nemá používať u dojčiacich žien, pokiaľ potenciálny prínos neprevýši potenciálne riziko pre dieťa. Meropeném Merrem-IV sa nemá používať u dojčiacich žien, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko pre dieťa.~~

- Časť 4.8

Do TOS Poruchy kože a podkožného tkaniva s neznámou frekvenciou je potrebné pridať nasledujúcu nežiaducu reakciu: Liekmi vyvolaná reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm)

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2-Tehotenstvo a dojčenie

Je dôležité, aby ste pred užívaním meropenému informovali svojho lekára, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Malé množstvo tohto lieku sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Preto váš lekár rozhodne, či máte počas dojčenia používať meropeném.

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Ťažké reakcie precitlivenosti zahŕňajúce horúčku, kožnú vyrážku a zmeny krvných testov, ktoré kontrolujú funkciu pečene (zvýšené pečeňové enzýmy) a zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofília) a zväčšenie lymfatických uzlín. To môžu byť prejavy multiorgánovej precitlivenosti známej ako DRESS syndróm.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	apríl 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. júna 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. augusta 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za meropenem so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Odbor PRAC je soglašal s spremembo informacij o zdravilu, kar zadeva dojenje, in sicer na podlagi signala, ugotovljenega po pregledu objavljenega članka Sauberana in sodelavcev 2012. V tem članku je opisan primer doječe matere, ki je prejela meropenem za zdravljenje poporodne okužbe sečil. Vzorce mleka so odvzeli in analizirali ter potrdili prehajanje meropenema v materino mleko. Pri dojenčku niso zabeležili nobenih neželenih učinkov kot posledice možne izpostavljenosti meropenemu v materinem mleku.

Kumulativno iskanje v podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o varnosti glede neželenih učinkov "z zdravilom izzvan sindrom preobčutljivosti" (DIHS – *Drug Induced Hypersensitivity Syndrome*) in "reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS – *Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) v povezavi z uporabo tega zdravila je odkrilo 70 poročil o primerih. En primer (v literaturi objavljeno poročilo o primeru, [Prados-Castano et al 2015](#)) je pokazal časovno povezanost, pozitivno deprovokacijo, pozitivne laboratorijske izvide za meropenem, negativne laboratorijske izvide za druga sumljiva zdravila in negativno deprovokacijo za vsa druga sumljiva zdravila ter tako nakazuje vzročno vlogo meropenema. Po pregledu tega primera je odbor PRAC podprl pregled s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom z zaključkom, da obstaja stvarna možnost vzročne povezanosti z meropenemom. Zato odbor priporoča vključitev tega učinka v informacije o zdravilu.

Odbor PRAC zato glede na podatke, predstavljene v pregledanem/pregledanih PSUR, meni, da so spremembe v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo meropenem, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za meropenem skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(a), ki vsebuje(jo) meropenem nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo meropenem, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.6

Besedilo je treba spremeniti tako:

Poročali so, da se majhna količina meropenema izloči v materino mleko. Opisano je, da se meropenem izloča v materinem mleku. Zdravila MERREM IV se ne sme uporabljati pri nosečih ženskah, razen če možna korist upravičuje možno tveganje za dojenčka. Meropenema Zdravila Merrem IV se ne sme uporabljati pri nosečih ženskah, razen če možna korist za mater upravičuje možno tveganje za dojenčka.

- Poglavje 4.8

Naslednji neželeni učinek je treba dodatki pri organskem sistemu Bolezni kože in podkožja z "neznano" pogostnostjo: Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2 – Nosečnost in dojenje

Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti, preden dobite meropenem. Majhna količina tega zdravila preide v materino mleko. Zato bo zdravnik bo presodil, ali naj med obdobjem dojenja dobivate meropenem.

- Poglavje 4 – Možni neželeni učinki – neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov)

Resne preobčutljivostne reakcije z zvišano telesno temperaturo, kožnim izpuščajem in spremembami v izvidih preiskav krvi za preverjanje delovanja jeter (zvišana koncentracija jetrnih encimov), povečanjem števila določene vrste belih krvnih celic (eozinofilija) in povečanjem bezgavk. To so lahko znaki preobčutljivostne motnje, ki prizadene več organov in jo imenujemo sindrom DRESS.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	april 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. junij 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. avgust 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de/den periodiska säkerhetsuppdateringen/uppdateringarna (PSUR) för meropenem dras följande vetenskapliga slutsatser:

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) enades om ändringen av produktinformationen när det gäller amning på basis av en signal som identifierades efter granskningen av en publicerad artikel av Sauberan et al 2012. I denna rapport beskrivs ett fall med en ammande kvinna som behandlades med meropenem för en urinvägsinfektion efter förlossning. Mjölksprover samlades in och analyserades och det bekräftades att meropenem överförs till bröstmjölk. Det ammade spädbarnet fick inga rapporterade biverkningar till följd av möjlig exponering för meropenem via bröstmjölk.

Vid en kumulativ sökning i säkerhetsdatabasen hos innehavaren av godkännandet för försäljning efter rapporter om biverkningar i form av läkemedelsframkallat överkänslighetssyndrom (DIHS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom) i samband med användningen hittades 70 fallrapporter. Ett fall (litteraturfallrapport av [Prados-Castano et al 2015](#)) som indicerade ett tidsmässigt samband, positiv utsättning, positiva laborietester för meropenem, negativa laborietester för andra misstänkta läkemedel och negativ återinsättning för alla andra misstänkta läkemedel, tyder på ett orsakssamband med meropenem. Vid granskning av detta fall godkände PRAC granskningen som utförts av innehavaren av godkännandet för försäljning och drog slutsatsen att det finns en rimlig möjlighet för ett orsakssamband med meropenem och man rekommenderar därför att villkoret ska inkluderas i produktinformationen.

Med tanke på de uppgifter som presenterats i de/den granskade periodiska säkerhetsuppdateringen/uppdateringarna (PSUR), ansåg PRAC därför att det krävs ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller meropenem.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för meropenem anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet/läkemedlen som innehåller meropenem är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller meropenem för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet /de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

Avsnitt 4.6

Ordalydelsen ska ändras på följande sätt:

Det har rapporterats att små mängder av meropenem utsöndras i bröstmjolk. Det har rapporterats att meropenem utsöndras i bröstmjolk. MERREM IV ska inte användas av ammande kvinnor såvida inte den potentiella fördelen rättfärdigar den potentiella risken för barnet. Meropenem Merrem IV ska inte användas av ammande kvinnor såvida inte den potentiella fördelen för kvinnan rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till med frekvens okänd under organsystemklassen

Hud och subkutan vävnad: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Bipacksedel

- Avsnitt 2 Graviditet och amning

Det är viktigt att du berättar för din läkare om du ammar eller tänker börja amma innan du får meropenem. Små mängder av detta läkemedel går över i bröstmjölken. Din läkare kommer därför besluta om du bör använda meropenem medan du ammar.

- Avsnitt 4 Biverkningar med frekvens Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

Allvarliga överkänslighetsreaktioner med feber, hudutslag och förändringar i blodtester för kontroll av leverfunktionen (höjda nivåer av leverenzymmer) och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) och förstörade lymfkörtlar. Dessa kan vara tecken på en överkänslighetsreaktion i flera organ som kallas DRESS-syndrom.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	April 2016
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 juni 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 augusti 2016