

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie</i>	SE/H/1889 RVG 109673	
<i>Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie</i>	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 14

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat equivalent aan 500 mg anhydrisch meropenem.

Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat equivalent aan 1000 mg anhydrisch meropenem.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 500 mg injectieflacon bevat 104 mg natriumcarbonaat equivalent aan ongeveer 45 mg natrium.

Elke 1000 mg injectieflacon bevat 208 mg natriumcarbonaat equivalent aan ongeveer 90 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie. Een wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 14

Dosering

De onderstaande tabellen geven algemene aanbevelingen voor de dosering.

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

Een dosering tot 2000 mg driemaal daags bij volwassenen en adolescenten en een dosis tot 40 mg/kg driemaal daags bij kinderen kan in het bijzonder geschikt zijn bij de behandeling van bepaalde typen infecties, zoals nosocomiale infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* of *Acinetobacter spp.*

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

Volwassenen en adolescenten

Infectie	Elke 8 uur toe te dienen dosis
Pneumonie, inclusief buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie en nosocomiale pneumonie	500 mg of 1000 mg
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	2000 mg
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg of 1000 mg
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	500 mg of 1000 mg
Intra- en postpartum infecties	500 mg of 1000 mg
Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	500 mg of 1000 mg
Acute bacteriële meningitis	2000 mg
Behandeling van patiënten met febriele neutropenie	1000 mg

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

Als alternatief kunnen doseringen tot 1000 mg worden toegediend als een intraveneuze bolusinjectie over ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 2000 mg aan volwassenen als een intraveneuze bolusinjectie.

Gestoorde nierfunctie

Bij volwassenen en adolescenten met een creatinineklaring lager dan 51 ml/min moet de dosis worden aangepast volgens onderstaand schema. Er zijn beperkte gegevens ter ondersteuning van de toepassing van deze dosisaanpassingen voor een eenheidsdosis van 2000 mg.

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering (gebaseerd op een "eenheidsdosering" van 500 mg of 1000 mg of 2000 mg, zie bovenstaande tabel)	Frequentie
26-50	1 eenheidsdosis	elke 12 uur
10-25	een halve eenheidsdosis	elke 12 uur
< 10	een halve eenheidsdosis	elke 24 uur

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 14

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

Er zijn geen vastgestelde doseringsaanbevelingen voor peritoneale dialysepatiënten.

Gestoorde leverfunctie

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

Ouderen

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

Pediatrische populatie

Kinderen jonger dan 3 maanden

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

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

De aanbevolen doseringsschema's zijn in onderstaande tabel weergegeven:

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

Kinderen met een lichaamsgewicht boven 50 kg

Aan deze kinderen moet de dosering voor volwassenen worden toegediend.

Er is geen ervaring bij kinderen met een gestoorde nierfunctie.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 14

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere carbapenem-antibiotica.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Meropenem CF bevat natrium.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 14

Meropenem CF 500 mg: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 45 mg natrium per dosis van 500 mg, overeenkomend met 2,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Meropenem CF 1000 mg: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 90 mg natrium per dosis van 1000 mg, overeenkomend met 4,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van antibiotica en warfarine kan de anticoagulerende effecten ervan versterken. Er zijn veel gevallen gemeld van toename van de anticoagulerende effecten van oraal toegediende anticoagulantia, waaronder warfarine, bij patiënten die tegelijk antibiotica kregen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene conditie van de patiënt, waardoor de bijdrage van het antibioticum aan de toename van de INR (internationaal genormaliseerde ratio) moeilijk te beoordelen is. Aanbevolen wordt om de INR regelmatig te controleren tijdens en kort na de gelijktijdige toediening van antibiotica en een oraal anticoagulant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden meropenem zijn gerapporteerd te worden uitgescheiden in de moedermelk. Meropenem is in zeer lage concentraties detecteerbaar in melk van dieren. Meropenem mag niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de baby.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 14

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een overzicht van 4872 patiënten met 5026 gevallen van blootstelling aan behandeling met meropenem, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan meropenem diarree (2,3 %), huiduitslag (1,4 %), misselijkheid/braken (1,4 %) en ontsteking op de toedieningsplaats (1,1 %). De meest gemelde bijwerkingen in verband met meropenem op laboratoriumtests waren trombocytose (1,6 %) en gestegen leverenzymen (1,5-4,3 %).

Risico op bijwerkingen in tabelvorm

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

In onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gerangschikt volgens orgaansysteem en frequentie:

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100 tot <1/10
Soms	≥1/1.000 tot <1/100
Zelden	≥1/10.000 tot <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	orale en vaginale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	trombocytemie
	Soms	eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie
	Niet bekend	agranulocytose, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	angio-oedeem, anafylaxie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn
	Soms	paresthesie
	Zelden	convulsies (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
	Niet bekend	colitis geassocieerd met antibiotica (zie rubriek 4.4)

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 14

Lever- en galaandoeningen	Vaak	verhoogde transaminasen, verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
	Soms	verhoogd bilirubine in het bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	huiduitslag, pruritus
	Soms	urticaria
	Niet bekend	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS-syndroom)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	ontsteking, pijn
	Soms	tromboflebitis
	Niet bekend	pijn op de toedieningsplaats

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

Meropenem en zijn metaboliet worden door middel van hemodialyse geklaard.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 14

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

Farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD) verband

Net als met andere bèta-lactam-antibiotica, is gebleken dat de tijd dat de concentratie van meropenem hoger is dan de minimum remmende concentratie ($T > MIC$) het best correleert met de werkzaamheid. In preklinische modellen vertoonde meropenem activiteit wanneer de plasmaconcentraties gedurende ongeveer 40 % van het doseringsinterval hoger waren dan de MIC van de infecterende organismen. Dit doel is niet klinisch vastgesteld.

Resistentiemechanismen

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

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

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

Breekpunten

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

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

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 14

2. Stammen met MIC-waarden boven het S/I breekpunt zijn zelden of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidstesten op ieder dergelijk isolaat dienen herhaald te worden, en indien het resultaat bevestigd is, dient het isolaat naar een referentielaboratorium te worden gestuurd. Totdat er bewijs is voor klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC-waarden boven het huidige resistentiebreekpunt (*cursief*) dienen zij gemeld te worden als resistent.
 3. Gevoeligheid van stafylokokken voor meropenem is afgeleid van de meticillinegevoeligheid.
 4. Meropenem-breekpunten voor *Neisseria meningitidis* hebben alleen betrekking op meningitis.
 5. Niet-soortgerelateerde breekpunten zijn voornamelijk bepaald uit PK/PD gegevens en zijn onafhankelijk van de MIC-verdelingen van specifieke soorten. Zij zijn voor gebruik bij soorten die niet vermeld zijn in de tabel en in de voetnoten.
- Het testen op gevoeligheid wordt niet aanbevolen aangezien de soort een slecht doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie van dien aard is dat het nut van het middel tegen ten minste bepaalde soorten infecties twijfelachtig is.

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

Algemeen gevoelige soorten

Gram-positieve aëroben

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticilline-gevoelig)^ε

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

Streptococcus agalactiae (Groep B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Groep A)

Gram-negatieve aëroben

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Gram-positieve anaëroben

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg , poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg , poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 14

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus soorten (inclusief *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-negatieve anaëroben
Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis groep
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Gram-positieve aëroben
Enterococcus faecium^{§, †}

Gram-negatieve aëroben
Acinetobacter soorten
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherent resistente organismen

Gram-negatieve aëroben
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella soorten

Andere micro-organismen
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Soorten die van nature een intermediaire gevoeligheid hebben

[£] Alle meticilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen meropenem

[†] Resistentie ≥ 50 % in een of meer EU-Lidstaten

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 14

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Volwassenen

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

Pediatrische populatie

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 14

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

De farmacokinetiek van meropenem bij pasgeborenen die een antimicrobiële behandeling nodig hadden, liet een grotere klaring zien bij pasgeborenen met hogere chronologische of zwangerschapsleeftijd, met een algeheel gemiddelde halfwaardetijd van 2,9 uur. Monte Carlo simulatie gebaseerd op een populatie-PK-model liet zien dat met een doseringsschema van 20 mg/kg elke 8 uur 60 % $T > MIC$ bereikt werd voor *P. aeruginosa* bij 95 % van de vroeggeborenen en bij 91 % van de voldragen pasgeborenen.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 14

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:
4 jaar

Na reconstitutie:
Gereconstitueerde oplossing voor intraveneuze injectie of infusie moet onmiddellijk worden gebruikt. Het tijdsinterval tussen start van de reconstitutie en eind van de intraveneuze injectie of infusie moet niet langer zijn dan een uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Meropenem CF 500 mg

674 mg poeder in een type I kleurloze, glazen injectieflacon van 20 ml met type I butylrubberen sluiting met aluminium kap.

Meropenem CF 1000 mg

1348 mg poeder in een type I kleurloze, glazen injectieflacon van 30 ml met type I butylrubberen sluiting met aluminium kap.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Injectie

Meropenem voor gebruik als intraveneuze bolusinjectie moet gereconstitueerd worden met steriel water voor injectie (50 mg/ml).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Meropenem CF 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	SE/H/1889 RVG 109673	
Meropenem CF 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 109675	
meropenetrihydraat equivalent aan anhydrisch meropenem		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 14

Infusie

Voor intraveneuze infusie mogen meropenem injectieflacons worden gereconstitueerd met steriel water voor injectie of 0,9 % natriumchloride of 5 % glucoseoplossingen voor infusie. De verkregen oplossing moet verder verdund worden met 0,9 % natriumchloride of 5 % glucoseoplossingen (concentratie tussen 1 en 20 mg/ml).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Schud goed totdat alles volledig is opgelost.

De oplossing moet visueel geïnspecteerd worden voor toediening. Alleen heldere, lichtgele oplossing zonder zichtbare deeltjes dient gebruikt te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 109673
RVG 109675

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 oktober 2012
Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 oktober 2021.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	Disk: NB/120351	Rev. 3.5	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------