

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meropenem Steriscience 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Elke flacon bevat meropenemtrihydraat, overeenkomend met 500 mg meropenem.
Hulpstof met bekend effect: Elke flacon bevat 45 mg natrium (als natriumcarbonaat).

Meropenem Steriscience 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Elke flacon bevat meropenemtrihydraat, overeenkomend met 1000 mg meropenem.
Hulpstof met bekend effect: Elke flacon bevat 90 mg natrium (als natriumcarbonaat).

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, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Ernstige pneumonie, waaronder ziekenhuis- en beademingsgerelateerde pneumonie
- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Intra- en postpartuminfecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen
- Acute bacteriële meningitis

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in associatie met, of vermoedelijk geassocieerd is met, één van de hierboven vermelde infecties.

Meropenem Steriscience 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

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 het type en de 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 infecties veroorzaakt door minder gevoelige bacteriële species (bijv. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter spp.*) of zeer ernstige infecties.

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
Ernstige pneumonie waaronder ziekenhuis- en beademingsgerelateerde 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 postpartuminfecties	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 febrile neutropenie	1000 mg

Meropenem Steriscience wordt gewoonlijk toegediend als intraveneuze infusie gedurende 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 gedurende 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.

Nierinsufficiëntie

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

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 patiënten met peritoneale dialyse.

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Dosis bij oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

✓ *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
Ernstige pneumonie, waaronder ziekenhuis- en beademingsgerelateerde pneumonie	10 of 20 mg/kg
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	40 mg/kg
Gecompliceerde urineweginfecties	10 of 20 mg/kg
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	10 of 20 mg/kg
Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	10 of 20 mg/kg
Acute bacteriële meningitis	40 mg/kg
Behandeling van patiënten met febrile 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 nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Meropenem Steriscience wordt gewoonlijk toegediend als intraveneuze infusie, gedurende ongeveer 15- 30 minuten (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6). Als alternatief kunnen doseringen Meropenem Steriscience 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.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 Steriscience te behandelen, dient rekening te worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een carbapenem-antibioticum, gebaseerd op factoren zoals de ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibiotica en het risico op het selecteren van carbapenem-resistente bacteriën.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa en Acinetobacter spp resistentie

Resistentie voor penem-antibiotica van *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter spp.* varieert binnen Europa. Voorschrijvers worden geadviseerd om de lokale prevalentie van resistentie van deze

bacteriën voor penem-antibiotica in acht te nemen.

Overgevoeligheidsreacties

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. Ernstige cutane bijwerkingen ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR), zoals Stevens Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms', DRESS), erythema multiforme (EM) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGPE) werden gemeld bij patiënten die meropenem kregen (zie rubriek 4.8). Indien er tekenen en symptomen verschijnen die op deze reacties wijzen, dient het gebruik van meropenem onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Met antibiotica geassocieerde colitis

Met antibiotica geassocieerde 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 een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Convulsies

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

Controle leverfunctie

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 te worden (zie rubriek 4.2).

Directe antiglobuline test (Coombs-test) seroconversie

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

Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide

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

Meropenem Steriscience bevat natrium.

Meropenem Steriscience 500mg: dit geneesmiddel bevat 45 mg natrium per flacon van 500 mg, overeenkomend met 2,25% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Meropenem Steriscience 1000mg: dit geneesmiddel bevat 90 mg natrium per flacon van 1000 mg, overeenkomend met 4,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium 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 carbapenem-middelen zijn verlagingen van de bloedspiegels van valproïnezuur gemeld die resulteerden in een afname van de valproïnezuurspiegels van 60-100% in ongeveer twee dagen. Vanwege de snelheid waarmee deze afname optreedt en de omvang ervan wordt gelijktijdige toediening van valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide en carbapenem-middelen 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 anticoagulans.

Pediatrische patiënten

Er zijn alleen onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Als voorzorgsmaatregel kan het beste het gebruik van meropenem tijdens de zwangerschap worden vermeden.

Borstvoeding

Er werd gemeld dat kleine hoeveelheden meropenem bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Meropenem mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven tenzij het potentiële voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de baby rechtvaardigt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van meropenem op de vruchtbaarheid bij de mens. Er zijn geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3).

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. Bij het rijden of het bedienen van machines dient echter rekening te worden gehouden met het feit dat hoofdpijn, paresthesie en convulsies werden gemeld bij gebruik van meropenem.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een evaluatie 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 vaakst gemelde bijwerkingen in verband met meropenem voor wat laboratoriumtests betreft waren trombocytose (1,6%) en gestegen leverenzymen (1,5-4,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gerangschikt volgens orgaansysteem en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ 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

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Orale en vaginale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytemie
	Soms	Eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Angio-oedeem, anafylaxie (zie rubrieken 4.3 en 4.4),
Psychische stoornissen	Zelden	Delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Paresthesie
	Zelden	Convulsies (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, buikpijn, braken, misselijkheid
	Soms	Colitis geassocieerd met antibiotica (zie rubriek 4.4)
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	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme (zie rubriek 4.4), urticaria
	Niet bekend	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (Zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Ontsteking, pijn
	Soms	Tromboflebitis, pijn op de toedieningsplaats

Pediatrische patiënten

Meropenem Steriscience is geregistreerd voor gebruik bij kinderen ouder dan 3 maanden. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op bijwerkingen bij kinderen gebaseerd op de beperkte beschikbare gegevens. Alle ontvangen rapporteringen waren consistent met de voorvallen waargenomen bij de volwassen populatie.

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 over 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 de metaboliet ervan 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

Meropenem Steriscience 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 Steriscience 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 Steriscience 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 tetracyclines. Bacteriën kunnen echter resistentie tegen meer dan één klasse antibacteriële middelen vertonen als het betrokken mechanisme impermeabiliteit en/of een 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 (2022-01-01, v 12.0)

Organisme	Gevoeligheid (S) (mg / l)	Resistentie (R) (mg / l)
<i>Enterobacterales (niet meningitis)</i>	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales (meningitis)</i>	≤ 2	> 2

<i>Pseudomonas</i> spp. (niet meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	>
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (niet meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	opmerking 1	opmerking 1
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	opmerking 2	opmerking 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (niet meningitis)	≤ 2	> 2
Viridans groep streptococci	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Haemophilus influenzae</i> (niet meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella. catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	opmerking 3	opmerking 3
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{3,4}	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. ⁵	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola en urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (met uitzondering van <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Bacillus</i> spp. (met uitzondering van <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Niet-soortgerelateerde breekpunten ⁶	≤ 2	> 8

¹ De gevoeligheid van staphylococci voor carbapenems wordt afgeleid van de gevoeligheid van cefoxitine.

² De gevoeligheid van streptococcus groepen A, B, C en G voor cefalosporines is afgeleid van de gevoeligheid van benzylpenicilline.

³ Resistente isolaten zijn zeer zeldzaam of nog niet gemeld. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidstestresultaten van een dergelijk isolaat moet worden bevestigd en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden gestuurd.

⁴Breekpunten voor ernstige systemische infecties met *N. meningitidis* (meningitis met of zonder septicemie) zijn alleen bepaald voor meropenem.

⁵ Sommige isolaten met een MIC van 1 mg/l bevatten mogelijk het *cfiA*-gen.

⁶ Deze breekpunten worden alleen gebruikt indien er geen soortspecifieke breekpunten of overige aanbevelingen (een streepje of een opmerking) staan in de soortspecifieke tabellen. Indien de MIC groter is dan het PK-PD-resistente breekpunt, adviseer dan om het middel niet te gebruiken. Indien de MIC minder dan, of gelijk is aan, het PK-PD-gevoeligheidsbreekpunt, stel dan voor dat het middel met voorzichtigheid wordt gebruikt. De MIC mag ook worden gemeld, hoewel dit niet essentieel is. Sluit een opmerking in dat de richtlijn uitsluitend is gebaseerd op PK-PD-breekpunten en noem de dosis waarop het PK-PD-breekpunt is gebaseerd.

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^{\$}

Staphylococcus aureus (meticilline-gevoelig)[‡]

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

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

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Soorten die van nature een intermediaire gevoeligheid hebben

£ Alle meticilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen meropenem

† Resistentie $\geq 50\%$ in één of meer EU-Lidstaten

Malleus en melioïdose:

gebruik van meropenem bij mensen is gebaseerd op gevoeligheidsdata van in vitro *B. mallei* en *B. pseudomallei* en op beperkte gegevens bij mensen. De behandelende arts moet de nationale en/of internationale consensus documenten raadplegen betreffende de behandeling van malleus en melioïdose.

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 2 g. 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.

Een studie met 12 patiënten, die postoperatief elke 8 uur 1000 mg Meropenem Steriscience 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 biexponentieel, maar dit is veel minder duidelijk na 30 minuten durende infusie. Het is aangetoond dat meropenem goed doordringt in verschillende lichaamsvloeistoffen en weefsels: inclusief de longen, bronchussecreet, gal, cerebrospinaal vocht, 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 ongeveer 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 geklaard door hemodialyse. De klaring tijdens hemodialyse is ongeveer 4 keer hoger 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 de creatinineklaring en de leeftijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek na doseringen van 10, 20 en 40 mg/kg liet bij zuigelingen en kinderen met een infectie C_{max} -waarden zien die nagenoeg 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. De concentraties meropenem in het cerebrospinaal vocht 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 met 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.

Er werd bij jonge dieren geen bewijs van verhoogde gevoeligheid voor meropenem gevonden in vergelijking met volwassen dieren. De intraveneuze formule werd goed getolereerd in dierstudies. De enige metabooliet 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 in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na reconstitutie:

Intraveneuze bolusinjectie toediening

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van een bereide oplossing voor bolusinjectie is aangetoond gedurende 3 uur tot 25 °C of gedurende 6 uur onder gekoelde condities (2-8 °C).

Vanuit een microbiologisch oogpunt, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van de reconstitutie het risico van microbiologische besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen in gebruik bewaartijden en -omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Toediening via intraveneuze infusie

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van een bereide oplossing voor infusie met behulp van 0,9% natriumchloride-oplossing is aangetoond gedurende 3 uur tot 25 °C of 24 uur onder gekoelde condities (2- 8 °C).

Vanuit een microbiologisch oogpunt, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van de reconstitutie het risico van microbiologische besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen in gebruik bewaartijden en- omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Gereconstitueerde oplossing van Meropenem Steriscience in 5% glucose (dextrose)-oplossing (50 mg/ml) dient onmiddellijk te worden gebruikt

De samengestelde oplossing mag niet worden ingevroren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Meropenem Steriscience 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Glazen flacon met broombutylrubberen stop verzegeld met een aluminium afdichting en een hemelsblauwe plastic afsluitdop.

Meropenem Steriscience 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Glazen flacon met broombutylrubberen stop verzegeld met een aluminium afdichting en een rode plastic afsluitdop.

Het geneesmiddel is verpakt in verpakkingsgrootten van 1 of 10 flacons. Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Injectie

Meropenem Steriscience voor gebruik als intraveneuze bolusinjectie dient te worden gereconstitueerd met steriel water voor injectie. Een oplossing voor bolusinjectie wordt geprepareerd door het product Meropenem Steriscience op te lossen in steriel water voor injectie tot een uiteindelijke concentratie van 50 mg/ml.

Infusie

Voor intraveneuze infusie mag de flacon Meropenem Steriscience direct worden gereconstitueerd met 0.9% natriumchloride (9 mg/ml) of 5% glucose (dextrose) (50 mg/ml) oplossing voor infusie. Een oplossing voor infusie wordt geprepareerd door het product Meropenem Steriscience op te lossen in ofwel 9 mg/ml (0.9%) natriumchloride-oplossing voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose (dextrose)-oplossing voor infusie tot een uiteindelijke concentratie van 1 tot 20 mg/ml.

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Standaard aseptische technieken moeten worden gebruikt voor het prepareren en toedienen van de oplossing.

De oplossing moet worden geschud voor gebruik.

De oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring voordat het wordt toegediend. Gebruik de oplossing uitsluitend als deze kleurloos tot geel is en vrij van deeltjes.

De oplossing heeft een pH-waarde in het bereik tussen 7,3 en 8,3.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A
2583 ER The Hague
The Netherlands

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

Meropenem Steriscience 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 127214
Meropenem Steriscience 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 127215

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7; 9 januari 2024

