

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meropenem Xiromed 500 mg
Elke flacon bevat meropenemtrihydraat, overeenkomend met 500 mg anhydrisch meropenem.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 50 mg meropenem (zie rubriek 6.6)

Meropenem Xiromed 1000 mg
Elke flacon bevat meropenemtrihydraat, overeenkomend met 1000 mg anhydrisch meropenem.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 50 mg meropenem (zie rubriek 6.6)

Hulpstof met bekend effect:

Elke 500 mg flacon bevat 104 mg natriumcarbonaat, overeenkomend met ongeveer 2,0 mEq natrium (ongeveer 45 mg).
Elke 1000 mg flacon bevat 208 mg natriumcarbonaat, overeenkomend met ongeveer 4,0 mEq natrium (ongeveer 90 mg).

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 Xiromed is geïndiceerd 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 ventilatie-geassocieerde 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 Xiromed kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

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

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 2 g 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 soorten (bijv. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *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 ventilatiegeassocieerde pneumonie	500 mg or 1 g
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	2 g
Gecomplieerde urineweginfecties	500 mg or 1 g
Gecomplieerde intra-abdominale infecties	500 mg or 1 g
Intra- en postpartum infecties	500 mg or 1 g
Gecomplieerde infecties van de huid en weke delen	500 mg or 1 g
Acute bacteriële meningitis	2 g
Behandeling van patiënten met febriële neutropenie	1 g

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 1 g worden toegediend als een intraveneuze bolusinjectie over ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 2 g 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 toediening van deze dosisaanpassingen voor een eenheidsdosis van 2 g.

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering (gebaseerd op een "eenheidsdosering" van 500 mg of 1 g of 2 g, 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 peritoneale dialysepatiënten.

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (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 ventilatiegeassocieerde 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 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.

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 hulpstof.

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 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) zijn 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.

Colitis geassocieerd met antibiotica

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.

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 worden (zie rubriek 4.2).

Directe antiglobuline test (Coombs-test) seroconversie

Een positieve directe of indirecte Coombs-test kan ontstaan tijdens de 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 Xiromed bevat natrium

Meropenem Xiromed 500 mg: 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 Xiromed 1000 mg: dit geneesmiddel bevat 90 mg natrium per flacon van 1 g, 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 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/natriumvalproaat/valpromide 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.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

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

Er is gerapporteerd dat kleine hoeveelheden meropenem worden uitgescheiden in de moedermelk. 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.

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. Echter, bij het rijden of bij het bedienen van machines moet men rekening houden met de gemelde bijwerkingen hoofdpijn, paresthesie en convulsies.

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 vaakst gemelde bijwerkingen in verband met meropenem op laboratoriumtests waren trombocytose (1,6%) en gestegen leverenzymen (1,5-4,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De in de onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gerangschikt volgens orgaansysteem en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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	agranulocytose, hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	anafylaxie (zie rubrieken 4.3 en 4.4), angio-oedeem
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	genesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum
	Vaak	ontsteking, pijn

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	tromboflebitis, pijn op de toedieningsplaats

Pediatrische patiënten

Meropenem is geregistreerd voor kinderen vanaf 3 maanden oud. Er zijn geen gegevens van een verhoogd risico op een van de bijwerkingen bij kinderen. Alle ontvangen meldingen waren consistent met de voorvallen gezien in 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 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

Meropenem oefent zijn bactericide activiteit uit door remming van de synthese van de bacteriecelwand bij Grampositieve en Gramnegatieve 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 Gramnegatieve 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-lactamase 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 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 (2021-01-01, v 11.0)		
Organisme	Gevoeligheid (S) (mg/l)	Resistentie (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae (behalve meningitis)</i>	≤2	>8
<i>Enterobacteriaceae (meningitis)</i>	≤2	>2
<i>Pseudomonas spp. (behalve meningitis)</i>	≤2	>8
<i>Pseudomonas spp (meningitis)</i>	≤2	>2
<i>Acinetobacter spp. (behalve meningitis)</i>	≤2	>8
<i>Acinetobacter spp. (meningitis)</i>	≤2	>2
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	Noot ⁶	Noot ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (behalve meningitis)	≤2	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ (meningitis)	≤0,25	>0,25
<i>Viridans group streptococci</i> ²	≤2	>2
<i>Enterococcus spp.</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp.</i>	Noot ³	Noot ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} (behalve meningitis)	≤2	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2} (meningitis)	≤0,25	>0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	≤2	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	OB	OB
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} (behalve meningitis)	Noot ⁷	Noot ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} (meningitis)	≤0,25	>0,25
Grampositieve anaeroben, behalve <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
Gramnegatieve anaeroben	≤2	>8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0,25	>0,25
<i>Aerococcus sanguinicola and urinae</i>	≤0,25	>0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤0,03	>0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤1	>4
<i>Bacillus spp.</i> behalve <i>B. anthracis</i>	≤0,25	>0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤2	>2
Niet-soortgerelateerde breekpunten ⁵	≤2	>8

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

² Isolaten met MIC-waarden boven het gevoeligheidsbreekpunt zijn zeer 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 dienen zij gemeld te worden als resistent.

³ Gevoeligheid van stafylokokken voor carbapenem-antibiotica is afgeleid van de cefotixine gevoeligheid.

- 4 Breekpunten hebben alleen betrekking op meningitis.
- 5 Niet-soortgerelateerde breekpunten zijn bepaald vanuit PK/PD gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-verdelingen van specifieke soorten. Zij zijn voor gebruik bij enkel die organismen die geen specifieke breekpunten hebben. Niet-soortgerelateerde breekpunten zijn gebaseerd op de volgende doseringen: EUCAST breekpunten zijn van toepassing bij 1000 mg meropenem driemaal daags intraveneus toegediend gedurende 30 minuten bij de laagste dosering. 2 gram driemaal daags was in overweging genomen voor ernstige infecties en in het geval van I/R breekpunt.
- 6 De bèta-lactam gevoeligheid van *streptococcus* groepen A,B,C en G is afgeleid van de benzylpenicilline gevoeligheid.
- 7 Breekpunten voor ernstige systemische infecties met *N. meningitidis* (meningitis met of zonder septikemie) zijn alleen voor meropenem bepaald. Het breekpunt voor meningitis kan worden gebruikt om meropenem te categoriseren voor andere ernstige infecties.
- = Het testen op gevoeligheid wordt niet aanbevolen aangezien de soort een slecht doelwit is voor behandeling met het middel. Isolaten kunnen als R gerapporteerd worden zonder voorafgaande testen.
- OB = Onvoldoende bewijs: er is onvoldoende bewijs dat de soort een goed doelwit is voor behandeling met het middel.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde soorten 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

Grampositieve aeroben

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (meticilline-gevoelig)^e

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)

Gramnegatieve aeroben

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

Grampositieve anaeroben

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus soorten (inclusief *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gramnegatieve anaeroben

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis groep

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Grampositieve aeroben

Enterococcus faecium^{§†}

Gramnegatieve aeroben

Acinetobacter soorten

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Inherent resistente organismen

Gramnegatieve aeroben

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 behandelend 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 µg/ml, met overeenkomende AUC-waarden van 39,3, 62,3 en 153 µg.u/ml. Na infusie over 5 minuten van 500 en 1000 mg doseringen bedragen de C_{max}-waarden respectievelijk 52 en 112 µg/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 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, cerebrospinaalvocht, 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 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 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 echter 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. LD₅₀ 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.

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.

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 vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 4 jaar

Na reconstitutie:

De gereconstitueerde oplossingen voor intraveneuze injectie of infusie dienen onmiddellijk te worden gebruikt. Het tijdsinterval tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze injectie of infusie mag niet meer dan één uur bedragen.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor het openen/reconstitueren/verdunnen het risico van microbiologische besmetting uitsluit.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen bewaartijden en -condities van de bereide oplossing onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Meropenem Xiromed 500 mg

674 mg poeder in een kleurloze glazen flacon van 20 ml met een butylrubberen stop en verzegeld met een groene aluminium dop.

Meropenem Xiromed 1000 mg

1348 mg poeder in een kleurloze glazen flacon van 30 ml met een butylrubberen stop en verzegeld met een groene aluminium dop.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 10 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Injectie

Meropenem moet voor gebruik als intraveneuze bolusinjectie gereconstitueerd worden met steriel water voor injectie.

Hoe moet het geneesmiddel bereid worden

1. Was uw handen en droog ze zeer goed af. Zorg voor een schoon werkoppervlak.
2. Haal de flacon Meropenem Xiromed uit de verpakking. Controleer de flacon en de vervaldatum. Controleer of de flacon intact en onbeschadigd is.
3. Verwijder de gekleurde dop en reinig de grijze rubberen stop met een alcoholdoekje. Laat de rubberen stop drogen.
4. Plaats een nieuwe steriele naald op een nieuwe steriele injectiespuit, zonder daarbij de uiteinden aan te raken.
5. Zuig de benodigde hoeveelheid steriel "Water voor injecties" in de spuit op. De hoeveelheid vloeistof die u nodig heeft, staat in onderstaande tabel weergegeven:

Dosis Meropenem Xiromed	Hoeveelheid "Water voor Injecties" nodig voor verdunning
500 mg (milligram)	10 ml (milliliter)
1 g (gram)	20 ml (milliliter)

Let op: Als uw voorgeschreven dosis van Meropenem Xiromed meer dan 1 g is, heeft u meer dan 1 flacon Meropenem Xiromed nodig. U kunt dan de vloeistof uit de flacons optrekken in één spuit.

6. Prik de naald van de spuit door het midden van de grijze rubberen stop en spuit de aanbevolen hoeveelheid 'Water voor Injecties' in de Meropenem Xiromed flacon(s).
7. Haal de naald uit de flacon en schud de flacon goed gedurende ongeveer 5 seconden, of totdat al het poeder is opgelost. Reinig de grijze rubberen stop nogmaals met een nieuw alcoholdoekje en laat de rubberen stop drogen.
8. Prik, met de zuiger van de spuit volledig in de spuit geduwd, de naald weer door de grijze rubberen stop. Houd dan zowel de spuit als de flacon goed vast en keer de flacon ondersteboven.

9. Houd het uiteinde van de naald in de vloeistof, trek de zuiger terug en zuig alle vloeistof uit de flacon in de spuit.
10. Haal de naald en de spuit uit de flacon en gooi de lege flacon op een veilige manier weg.
11. Houd de spuit rechtop, met de naald naar boven gericht. Tik zachtjes tegen de spuit zodat eventuele luchtbellens in de vloeistof naar de bovenkant van de spuit stijgen.
12. Verwijder alle lucht uit de spuit door de zuiger zachtjes verder aan te duwen totdat alle lucht is verdwenen.
13. Als u Meropenem Xiromed thuis gebruikt, gooi dan alle naalden en infuuslijnen die u hebt gebruikt op een geschikte manier weg. Als uw arts besluit om uw behandeling te beëindigen, gooi dan alle ongebruikte Meropenem Xiromed op een geschikte manier weg.

Infusie

Voor intraveneuze infusie kunnen meropenem flacons worden gereconstitueerd met steriel water, 0,9% natriumchloride- of 5% glucoseoplossingen voor infusie. De gevormde oplossing kan verder worden verdund met 0,9% natriumchloride- of 5% glucoseoplossingen tot een eindconcentratie van 1-20 mg/ml.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

De oplossing moet voor gebruik geschud worden.

De oplossingen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes. Alleen heldere lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes, mag worden gebruikt.

Verwijdering

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

Meropenem Xiromed 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 127446
Meropenem Xiromed 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie of infusie	RVG 127447

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST