

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meropenem Kalceks 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Meropenem Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meropenem Kalceks 500 mg

Elke flacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 500 mg meropenem.

Meropenem Kalceks 1 g

Elke flacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 1 g meropenem.

Hulpstof met bekend effect

Meropenem Kalceks 500 mg: Elke flacon bevat ongeveer 45 mg natrium (als natriumcarbonaat).

Meropenem Kalceks 1 g: Elke flacon bevat ongeveer 90 mg natrium (als natriumcarbonaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- Ernstige pneumonie, met inbegrip van in een ziekenhuis opgelopen en met beademing geassocieerde pneumonie
- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose
- Gecomplieerde urineweginfecties
- Gecomplieerde intra-abdominale infecties
- Intra- en postpartum infecties
- Gecomplieerde infecties van de huid en weke delen
- Acute bacteriële meningitis

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

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties.

De officiële richtlijnen omtrent het juiste 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 type en ernst van de te behandelen infectie en met de klinische respons.

Een dosis 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* of *Acinetobacter* spp.) of zeer ernstige infecties.

Aanvullende overwegingen voor de dosering zijn nodig bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie (zie Tabel 2 hieronder).

Volwassenen en adolescenten

Tabel 1 Algemene doseringsaanbevelingen

Infectie	Elke 8 uur toe te dienen dosis
Ernstige pneumonie, met inbegrip van in een ziekenhuis opgelopen en met beademing geassocieerde pneumonie	500 mg of 1 g
Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose	2 g
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg of 1 g
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	500 mg of 1 g
Intra- en postpartum infecties	500 mg of 1 g
Gecompliceerde infecties van de huid en weke delen	500 mg of 1 g
Acute bacteriële meningitis	2 g
Behandeling van patiënten met febriele neutropenie	1 g

Meropenem wordt doorgaans toegediend als intraveneuze infusie gedurende 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 gedurende 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 toepassing van deze dosisaanpassingen voor een eenheidsdosis van 2 g.

Tabel 2 Doseringaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering (gebaseerd op een "eenheidsdosering" van 500 mg of 1 g of 2 g, zie bovenstaande tabel)	Frequentie
26-50	één eenheidsdosis	elke 12 uur
10-25	halve eenheidsdosis	elke 12 uur
< 10	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 doseringaanbevelingen voor peritoneale dialysepatiënten.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

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 veiligheid en werkzaamheid 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 Tabel 3 hieronder weergegeven:

Tabel 3 Doseringaanbevelingen voor kinderen vanaf 3 maanden tot 11 jaar oud en tot 50 kg lichaamsgewicht

Infectie	Elke 8 uur toe te dienen dosis
Ernstige pneumonie, met inbegrip van in een ziekenhuis opgelopen en met beademing geassocieerde 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 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 nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Meropenem wordt doorgaans 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 een intraveneuze bolusinjectie gedurende ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 40 mg/kg aan kinderen als een intraveneuze bolusinjectie.

Voor instructies over reconstitutie/verduunning 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-lactamantibiotica (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-lactamantibiotica 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-lactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor meropenem. Alvorens een behandeling met meropenem te beginnen, moet zorgvuldig navraag worden gedaan naar eerdere overgevoeligheidsreacties op bèta-lactamantibiotica.

Als zich een ernstige allergische reactie voordoet, dient het gebruik van het geneesmiddel gestopt te worden en dienen gepaste maatregelen getroffen te worden. Ernstige cutane bijwerkingen ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR), zoals Stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms', DRESS), erythema multiforme (EM) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose ('acute generalised exanthematous pustulosis', AGEP) 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 gestopt te worden en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Met antibiotica samenhangende colitis

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. Het is daarom belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die tijdens of na de toediening van meropenem last krijgen van diarree (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen dient staking van de meropenembehandeling en toediening van een specifieke behandeling gericht tegen *Clostridioides difficile* te 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 van de 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. Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 4.2).

Directe antiglobulinetest (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).

Hulpstoffen

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

Meropenem Kalceks 1 g: Dit geneesmiddel bevat ongeveer 90 mg natrium per flacon, 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/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 antibacteriële middelen 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 bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van meropenem bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft 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. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet men echter rekening houden met de gemelde bijwerkingen hoofdpijn, paresthesie en convulsies.

4.8 Bijwerkingen

In een overzicht van 4.872 patiënten met 5.026 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

In de onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 4 Bijwerkingen

Systeem/Orgaanklasse	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, braken, misselijkheid, buikpijn
	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	Urticaria, toxische epidermale necrolyse, Stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Ontsteking, pijn
	Soms	Tromboflebitis, pijn op de injectieplaats

Pediatrische patiënten

Meropenem is geregistreerd voor kinderen vanaf 3 maanden oud. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens zijn er geen aanwijzingen 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 (zie rubriek 5.2). 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-lactamantibiotica, is gebleken dat de tijd dat de concentratie van meropenem hoger is dan de minimale inhiberende 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.

Resistentiemechanisme

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;
- (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 van de 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 weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5 EUCAST klinische MIC breekpunten voor meropenem (2022-01-01, v 12.0)

Organisme	Gevoeligheid (S) (mg/l)	Resistentie (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (behalve meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (behalve meningitis)	≤ 2	> 8
<i>P. aeruginosa</i> (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (behalve meningitis)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	noot ¹	noot ¹
<i>Enterococcus</i> spp.	--	--
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	noot ²	noot ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (behalve meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Viridans</i> group streptococci	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (behalve meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤ 2	> 2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	onvoldoende bewijs	onvoldoende bewijs
<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</i> en <i>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. (behalve <i>B. anthracis</i>)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Niet-soortgerelateerd breekpunten	≤ 2	> 8

¹ Gevoeligheid van stafylokokken voor carbapenems is afgeleid van de cefotixinegevoeligheid.

² De gevoeligheid van streptococcusgroepen A, B, C en G voor carbapenems is afgeleid van de benzylpenicillinegevoeligheid.

³ Resistente isolaten zijn zeer zeldzaam of nog niet gerapporteerd. De identificatie en het resultaat van de antimicrobiële-gevoeligheidstest van een dergelijk isolaat moeten worden bevestigd en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden gestuurd.

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

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

-- = Het testen op gevoeligheid wordt niet aanbevolen, aangezien de soort een slecht doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel. Isolaten kunnen als R worden gerapporteerd zonder voorafgaande testen.

De prevalentie van vormen 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 dient deskundig advies te worden ingewonnen, als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel voor de behandeling van ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is.

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

Doorgaans gevoelige soorten

Grampositieve aerobe bacteriën

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (gevoelig voor methicilline)^f

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

Streptococcus agalactiae (groep B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (groep A)

Gramnegatieve aerobe bacteriën

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 anaerobe bacteriën

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

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

Gramnegatieve anaerobe bacteriën

Bacteroides caccae

Bacteroides fragilis-groep

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen

Grampositieve aerobe bacteriën

Enterococcus faecium^{s†}

Gramnegatieve aerobe bacteriën

Acinetobacter soorten
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Inherent resistente organismen

Gramnegatieve aerobe bacteriën

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella soorten

Andere micro-organismen

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Soorten die van nature een intermediaire gevoeligheid hebben

£ Alle stafylokokken die resistent zijn tegen methicilline zijn ook resistent tegen meropenem

† Resistentie ≥ 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 consensusdocumenten 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 liter) 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 accumulatie van meropenem op.

Een onderzoek 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 die van gezonde proefpersonen, maar een groter verdelingsvolume van 27 liter.

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 een 30 minuten durende infusie. Er is aangetoond dat meropenem goed doordringt in de verschillende lichaamsvloeistoffen en -weefsels: inclusief de longen, bronchussecret, gal, cerebrosпинаal 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 tegelijkertijd een DHP-I-remmer 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 onderzoek bij patiënten met alcoholische levercirrose toont geen effect van de leverziekte op de farmacokinetiek van meropenem na herhaalde doses.

Volwassen patiënten

Farmacokinetische onderzoeken 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 bij doseringen van 10, 20 en 40 mg/kg liet bij zuigelingen en kinderen met een infectie C_{max} -waarden zien die vrijwel overeenkomen met die 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 cerebrospinaal vocht bij kinderen met meningitis zijn ongeveer 20 % van de gelijktijdige plasmaspiegels, hoewel er echter significante inter-individuele variabiliteit bestaat.

De farmacokinetiek van meropenem bij neonaten die een antimicrobiële behandeling nodig hadden, liet een grotere klaring zien bij neonaten 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 neonaten.

Ouderen

Farmacokinetische onderzoeken 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. Er is bij ouderen geen dosisaanpassing noodzakelijk, behalve in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoeken wijzen erop dat meropenem goed verdragen wordt door de nieren. 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 durend onderzoek.

Meropenem wordt over het algemeen goed verdragen door het centrale zenuwstelsel. Er werden effecten gezien in acute toxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren bij doses hoger dan 1000 mg/kg. De i.v. LD₅₀ van meropenem bij knaagdieren is hoger dan 2000 mg/kg.

In toxiciteitsonderzoeken 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 onderzoeken 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 goed verdragen in dieronderzoeken.

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

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

4 jaar

Intraveneuze bolusinjectie

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

Intraveneuze infusie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk na reconstitutie verdund te worden. Het tijdsinterval tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet meer dan één uur bedragen.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen flacon met bromobutylrubberen stop en aluminium verzegeling met paarse (500 mg)/grijze (1 g) kunststof flip-off dop. De flacons zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 flacons

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Intraveneuze bolusinjectie

Meropenem moet voor gebruik als intraveneuze bolusinjectie gereconstitueerd worden met steriel water voor injecties tot de eindconcentratie van 50 mg/ml.

De reconstitutie duurt niet langer dan 2 minuten.

Intraveneuze infusie

Voor intraveneuze infusie kunnen flacons meropenem direct worden gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie en worden verdund met hetzelfde oplosmiddel tot de eindconcentratie van 1 tot 20 mg/ml.

Na reconstitutie

Het product na reconstitutie is een heldere, kleurloze tot gele oplossing.

De pH van de oplossing na reconstitutie is 7,3 tot 8,3.

De oplossing moet voor gebruik geschud worden. De oplossingen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Alleen heldere kleurloze tot gele oplossing, vrij van deeltjes, mag worden gebruikt.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Meropenem Kalceks 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 128570

Meropenem Kalceks 1 g poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 128574

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST