

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meropenem AptaPharma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Meropenem AptaPharma 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Meropenem AptaPharma 2000 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meropenem AptaPharma 500 mg

Elke flacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 500 mg meropenem.

Meropenem AptaPharma 1000 mg

Elke flacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 1000 mg meropenem.

Meropenem AptaPharma 2000 mg

Elke flacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 2000 mg meropenem.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke flacon Meropenem AptaPharma 500 mg bevat 104 mg natriumcarbonaat, overeenkomend met 45 mg (1,96 mmol) natrium.

Elke flacon Meropenem AptaPharma 1000 mg bevat 208 mg natriumcarbonaat, overeenkomend met 90 mg (3,92 mmol) natrium.

Elke flacon Meropenem AptaPharma 2000 mg bevat 416 mg natriumcarbonaat, overeenkomend met 180 mg (7,85 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.
Wit tot lichtgeel kristallijn poeder.
De oplossing heeft een pH tussen 7,3 - 8,3.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Meropenem AptaPharma 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 beademingsgeassocieerde pneumonie.
- Bronchopulmonale infecties bij taaislijmziekte
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Intra- en post-partum infecties
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen

- Acute bacteriële meningitis

Meropenem AptaPharma kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in combinatie met, of vermoed wordt geassocieerd te zijn met, een van de bovenstaande infecties.

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in overweging worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Onderstaande tabellen geven algemene aanbevelingen voor dosering.

De toegediende dosis meropenem en de duur van de behandeling moeten rekening houden met het type infectie dat behandeld moet worden, inclusief de ernst ervan, en de klinische respons.

Een dosis van maximaal 2000 mg driemaal daags bij volwassenen en adolescenten en een dosis van maximaal 40 mg/kg driemaal daags bij kinderen kan bijzonder geschikt zijn bij de behandeling van bepaalde soorten infecties, zoals infecties veroorzaakt door minder gevoelige bacteriesoorten (bijv. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), of zeer ernstige infecties.

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

Volwassenen en adolescenten

Infectie	Dosis om de 8 uur toedienen
Ernstige pneumonie, inclusief ziekenhuis- en beademingsgeassocieerde pneumonie.	500 mg of 1000 mg
Bronchopulmonale infecties bij taaislijmziekte	2000 mg
Gecomplieerde urineweginfecties	500 mg of 1000 mg
Gecomplieerde intra-abdominale infecties	500 mg of 1000 mg
Intra- en post-partum infecties	500 mg of 1000 mg
Gecomplieerde infecties van huid en weke delen	500 mg of 1000 mg
Acute bacteriële meningitis	2000 mg
Behandeling van febriele neutropene patiënten	1000 mg

Meropenem wordt gewoonlijk toegediend via een intraveneus infuus gedurende ongeveer 15 tot 30 minuten (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6).

Als alternatief kunnen doses tot 1000 mg worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie gedurende ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar die de toediening van een dosis van 2000 mg bij volwassenen als intraveneuze bolusinjectie ondersteunen.

Nierinsufficiëntie

De dosis voor volwassenen en adolescenten moet worden aangepast wanneer de creatinineklaring lager is dan 51 ml/min, zoals hieronder weergegeven. Er zijn beperkte gegevens die de toediening van deze dosisaanpassingen voor een eenheidsdosis van 2000 mg ondersteunen.

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis (gebaseerd op een dosisbereik van 500 mg of 1000 mg of 2000 mg, zie bovenstaande tabel)	Frequentie
26-50	één eenheidsdosis	elke 12 uur
10-25	de helft van een eenheidsdosis	elke 12 uur
<10	de helft van een eenheidsdosis	elke 24 uur

Meropenem wordt geklaard door hemodialyse en hemofiltratie. De vereiste dosis moet worden toegediend na voltooiing van de hemodialysecyclus.

Er zijn geen vastgestelde dosisaanbevelingen voor patiënten die peritoneale dialyse ondergaan.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Dosis bij oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen met een normale nierfunctie of creatinineklaring 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 geïdentificeerd. Beperkte farmacokinetische gegevens suggereren echter dat 20 mg/kg om de 8 uur een geschikt regime kan zijn (zie rubriek 5.2).

Kinderen van 3 maanden tot 11 jaar en tot en met 50 kg lichaamsgewicht

De aanbevolen doseringsschema's staan in onderstaande tabel:

Infectie	Dosis om de 8 uur toedienen
Ernstige pneumonie inclusief ziekenhuis- en beademingsgeassocieerde pneumonie	10 of 20 mg/kg
Bronchopulmonale infecties bij taaislijmziekte	40 mg/kg
Gecompliceerde urineweginfecties	10 of 20 mg/kg
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	10 of 20 mg/kg
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen	10 of 20 mg/kg
Acute bacteriële meningitis	40 mg/kg
Behandeling van febrile neutropene patiënten	20 mg/kg

Kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 50 kg

De dosis voor volwassenen moet worden toegediend.

Er is geen ervaring bij kinderen met nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Meropenem wordt gewoonlijk toegediend via intraveneuze infusie gedurende ongeveer 15 tot 30 minuten (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6). Als alternatief kunnen meropenem doses 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 bij kinderen als intraveneuze bolusinjectie.

Na reconstitutie is het product een heldere kleurloze tot gele oplossing.

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 hulpstof.
- Overgevoeligheid voor een ander antibacterieel middel dat carbapenem bevat.
- Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een ander type betalactam antibacterieel middel (bijv. penicillines of cefalosporines).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de selectie van meropenem voor de behandeling van een individuele patiënt moet rekening worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een antibacterieel middel tegen carbapenem op basis van factoren zoals de ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibacteriële middelen en het risico van selectie voor bacteriën die resistent zijn tegen carbapenem.

Resistentie tegen *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter spp.*

De resistentie tegen penems van *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter spp.* varieert binnen de Europese Unie. Voorschrijvers wordt geadviseerd rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van deze bacteriën tegen penems.

Overgevoeligheidsreacties

Zoals bij alle beta-lactam antibiotica zijn er ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbapenems, penicillines of andere beta-lactam antibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor meropenem. Voordat de behandeling met meropenem wordt gestart, moet zorgvuldig onderzoek worden gedaan naar eerdere overgevoeligheidsreacties op beta-lactam antibiotica.

Als een ernstige allergische reactie optreedt, moet het geneesmiddel worden gestaakt en moeten passende maatregelen worden genomen. Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR), zoals Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme (EM) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld bij patiënten die meropenem kregen (zie rubriek 4.8). Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet meropenem onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Bij andere bètalactamantibiotica zijn overgevoeligheidsreacties gemeld die zich ontwikkelden tot het Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat kan leiden tot een myocardinfarct, zie rubriek 4.8).

Antibiotica-geassocieerde colitis

Antibiotica-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, waaronder meropenem, en kunnen in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die zich presenteren met diarree tijdens of na toediening van meropenem (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de therapie met meropenem en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen mogen niet worden gegeven.

Epileptische aanvallen

Epileptische aanvallen zijn zelden gemeld tijdens behandeling met carbapenems, inclusief meropenem (zie rubriek 4.8).

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel

De leverfunctie moet tijdens de behandeling met meropenem nauwlettend worden gemonitord vanwege het risico op geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (drug-induced liver injury, DILI) (zie rubriek 4.8). Indien ernstige DILI optreedt, dient stopzetting van de behandeling, indien klinisch aangewezen, te worden overwogen. Meropenem dient alleen te worden hervat als dit noodzakelijk wordt geacht voor de behandeling.

Gebruik bij patiënten met leveraandoeningen: bij patiënten met reeds bestaande leveraandoeningen moet de leverfunctie worden gecontroleerd tijdens de behandeling met meropenem. Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Directe antiglobuline test (Coombs test) seroconversie

Een positieve directe of indirecte Coombs test kan zich ontwikkelen tijdens behandeling met meropenem.

Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide

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

Meropenem AptaPharma bevat natrium

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

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

Meropenem AptaPharma 2000 mg: Dit geneesmiddel bevat 90 mg natrium per flacon, overeenkomend met 9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. De maximale dagelijkse dosis van dit product is gelijk aan 27 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium.

Meropenem AptaPharma 2000 mg wordt beschouwd als hoog in natrium. Hiermee moet in het bijzonder rekening worden gehouden voor mensen die een zoutarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke interactiestudies met andere geneesmiddelen dan probenecide uitgevoerd.

Probenecide concurreert met meropenem voor actieve tubulaire secretie en remt zo de renale uitscheiding van meropenem met als effect een verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd en plasmaconcentratie van meropenem. Voorzichtigheid is geboden als probenecide gelijktijdig wordt toegediend met meropenem.

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

Er zijn verlagingen van de bloedspiegels van valproïnezuur gerapporteerd wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met carbapenemmiddelen, wat resulteert in een daling van 60-100% van de valproïnezuurspiegels in ongeveer twee dagen. Vanwege het snelle begin en de omvang van de daling wordt gelijktijdige toediening van valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide met carbapenemmiddelen niet beheersbaar geacht en moet daarom worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Orale antistollingsmiddelen

Gelijktijdige toediening van antibiotica met warfarine kan de antistollingseffecten versterken. Er zijn veel meldingen van verhoogde antistollingseffecten van oraal toegediende antistollingsmiddelen, waaronder warfarine, bij patiënten die gelijktijdig antibacteriële middelen krijgen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, leeftijd en algemene status van de patiënt, zodat de bijdrage van het antibioticum aan de stijging van de INR (Internationale geNormaliseerde Ratio) moeilijk te beoordelen is. Het wordt aanbevolen om de INR regelmatig te controleren tijdens en kort na gelijktijdige toediening van antibiotica met een oraal antistollingsmiddel.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is 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.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van meropenem tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Er is gemeld 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 het potentiële risico voor de baby rechtvaardigt.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen of bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat hoofdpijn, paresthesie en convulsies zijn gemeld voor meropenem.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een overzicht van 4.872 patiënten met 5.026 blootstellingen aan de behandeling met meropenem waren de meest gemelde meropenem-gerelateerde bijwerkingen diarree (2,3 %), huiduitslag (1,4 %), misselijkheid/braken (1,4%) en injectieplaatsontsteking (1,1 %). De meest gemelde meropenem-gerelateerde laboratoriumbijwerkingen waren trombocytose (1,6 %) en verhoogde leverenzymen (1,5-4,3 %).

Risico van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden alle bijwerkingen per systeem-orgaanklasse en frequentie weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); zelden ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$); soms ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$); bijna nooit ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1

Systeem Orgaanklasse	Frequentie	Gebeurtenis
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	orale en vaginale candidiase
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)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	hypokaliëmie
Psychiatrischeaandoeningen	Zelden	Delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Paresthesie
	Zelden	convulsies (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
	Soms	antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Vaak	transaminasen verhoogd, bloedalkalische fosfatase verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd.
	Soms	bilirubine in het bloed verhoogd, geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	huiduitslag, pruritus
	Soms	urticaria, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Drugreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	bloedcreatinine verhoogd, bloedureum verhoogd
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen	Vaak	ontsteking, pijn
	Soms	Tromboflebitis, pijn op de injectieplaats

¹ DILI omvat hepatitis en leverfalen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Kounis-syndroom

Acuut coronair syndroom geassocieerd met een allergische reactie (Kounis-syndroom) is gemeld bij gebruik van andere bètalactamantibiotica (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Meropenem is toegelaten voor kinderen ouder dan 3 maanden. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens is er geen bewijs voor een verhoogd risico op bijwerkingen bij kinderen. Alle ontvangen meldingen kwamen overeen met voorvallen die zijn waargenomen 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 mogelijk zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis als de dosis niet wordt aangepast zoals beschreven in rubriek 4.2. Beperkte ervaring na het in de handel brengen geeft aan dat indien bijwerkingen optreden na overdosering, deze overeenkomen met het bijwerkingenprofiel beschreven in rubriek 4.8, over het algemeen licht van ernst zijn en verdwijnen bij stopzetting of dosisverlaging. Symptomatische behandelingen moeten worden overwogen.

Bij personen met een normale nierfunctie treedt snelle renale eliminatie op.

Hemodialyse verwijdert meropenem en zijn metabooliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Meropenem oefent zijn bactericide werking uit door de bacteriële celwandsynthese in Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën te remmen via binding aan penicilline-bindende eiwitten (PBPs).

Farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) relatie

Net als bij andere antibacteriële beta-lactammiddelen is aangetoond dat de tijd dat de meropenemconcentratie de MIC ($T > MIC$) overschrijdt, het beste correleert met werkzaamheid. In preklinische modellen vertoonde meropenem werkzaamheid 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 gevolg zijn van: (1) verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën (door verminderde productie van porinen) (2) verminderde affiniteit van de doel-PBP's (3) verhoogde expressie van effluxpompcomponenten, en (4) productie van beta-lactamasen die carbapenems kunnen hydrolyseren.

In de Europese Unie zijn lokale clusters van infecties door carbapenem-resistente bacteriën gemeld.

Er is geen doelgerichte kruisresistentie tussen meropenem en middelen uit de chinolon-, aminoglycoside-, macrolide- en tetracycline-klasse. Bacteriën kunnen echter resistentie vertonen tegen meer dan één klasse van antibacteriële middelen wanneer het betrokken mechanisme impermeabiliteit en/of een effluxpomp(en) omvat.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) heeft voor meropenem interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde soorten en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien

nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

De volgende tabel met vermelde ziekteverwekkers is afgeleid van klinische ervaring en therapeutische richtlijnen.

Vaak vatbare soorten

Gram-positieve aëroben

Enterococcus faecalis^s

Staphylococcus aureus (methicillinegevoelig)[‡]

Staphylococcus species (methicillinegevoelig) 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 waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Gram-positieve aëroben

Enterococcus faecium^{s†}

Gram-negatieve aëroben

Acinetobacter soorten

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Inherent resistente organismen

Gram-negatieve aëroben

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella soorten

Andere micro-organismen

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Soorten met een natuurlijke intermediaire gevoeligheid

£ Alle meticillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen meropenem

† Resistentiegraad $\geq 50\%$ in een of meer EU-landen.

Kwade droes en melioidose: Gebruik van meropenem bij mensen is gebaseerd op in vitro *B.mallei* en *B. pseudomallei* en op beperkte gegevens over mensen. Behandelaars moeten nationale en/of internationale consensusdocumenten raadplegen met betrekking tot de behandeling van kwade droes en melioidose.

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, dalend tot 205 ml/min bij 2000 mg. Doses van 500, 1000 en 2000 mg geïnfundeerd gedurende 30 minuten geven gemiddelde C_{max} -waarden van respectievelijk ongeveer 23, 49 en 115 $\mu\text{g/ml}$, de bijbehorende AUC-waarden waren 39,3, 62,3 en 153 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$. Na infusie gedurende 5 minuten zijn de C_{max} -waarden 52 en 112 $\mu\text{g/ml}$ na respectievelijk 500 mg en 1000 mg doses. Wanneer meerdere doses om de 8 uur worden toegediend aan personen met een normale nierfunctie, treedt geen accumulatie van meropenem op.

Een onderzoek bij 12 patiënten die meropenem 1000 mg 8 uur per dag postoperatief toegediend kregen voor intra-abdominale infecties toonde een vergelijkbare C_{max} en halfwaardetijd als bij normale proefpersonen, maar een groter verdelingsvolume 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 30 minuten infusie. Meropenem blijkt goed door te dringen in verschillende lichaamsvloeistoffen en weefsels: waaronder longen, bronchiale afscheidingen, gal, cerebrospinaal vocht, gynaecologische weefsels, huid, fascia, spieren en peritoneaal exsudaat.

Biotransformatie

Meropenem wordt gemetaboliseerd door hydrolyse van de beta-lactamring, waarbij een microbiologisch inactieve metaboolt ontstaat. *In vitro* vertoont meropenem een verminderde gevoeligheid voor hydrolyse door humaan dehydropeptidase-I (DHP-I) in vergelijking met imipenem en er is geen noodzaak om een DHP-I remmer gelijktijdig toe te dienen.

Eliminatie

Meropenem wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden door de nieren; ongeveer 70 % (50-75 %) van de dosis wordt binnen 12 uur onveranderd uitgescheiden. Nog eens 28 % wordt teruggevonden als de microbiologisch inactieve metaboolt. De fecale eliminatie vertegenwoordigt slechts ongeveer 2 % van de

dosis. De gemeten renale klaring en het effect van probenecid laten zien dat meropenem zowel filtratie als tubulaire secretie ondergaat.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie resulteert in een hogere plasma-AUC en een langere halfwaardetijd voor meropenem. Er waren AUC-toenames van 2,4 maal bij patiënten met matige stoornis (Cr_{CL} 33-74 ml/min), 5 maal bij ernstige stoornis (Cr_{CL} 4-23 ml/min) en 10 maal bij hemodialysepatiënten (Cr_{CL} <2 ml/min) in vergelijking met gezonde proefpersonen (Cr_{CL} >80 ml/min). De AUC van de microbiologisch inactieve ringopeningmetaboliet was ook aanzienlijk verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Dosisaanpassing wordt aanbevolen voor patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Meropenem wordt geklaard door hemodialyse, waarbij de klaring tijdens hemodialyse ongeveer 4 keer hoger is dan bij anurische patiënten.

Leverinsufficiëntie

Een onderzoek bij patiënten met alcoholische cirrose toont geen effect van leverziekte op de farmacokinetiek van meropenem na herhaalde doses.

Volwassen patiënten

Farmacokinetische studies bij patiënten hebben geen significante farmacokinetische verschillen aangetoond ten opzichte van gezonde proefpersonen met een gelijkwaardige nierfunctie. Een populatiemodel ontwikkeld op basis van gegevens van 79 patiënten met intra-abdominale infectie of pneumonie, toonde een afhankelijkheid van het centrale volume van het gewicht en de klaring van de creatinineklaring en de leeftijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek bij zuigelingen en kinderen met infectie bij doses van 10, 20 en 40 mg/kg toonde C_{max} -waarden die die bij volwassenen benaderden na doses van respectievelijk 500, 1000 en 2000 mg. Vergelijking toonde consistente farmacokinetiek tussen de doses en halfwaardetijden die vergelijkbaar waren met die waargenomen bij volwassenen bij alle proefpersonen behalve de jongste (<6 maanden $t_{1/2}$ 1,6 uur). De gemiddelde meropenem klaringswaarden 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 binnen 12 uur uitgescheiden in de urine als meropenem met nog eens 12 % als metaboliet. Meropenem concentraties in de CSF van kinderen met meningitis zijn ongeveer 20 % van de gelijktijdige plasmaspiegels, hoewel er aanzienlijke interpersoonlijke variabiliteit is.

De farmacokinetiek van meropenem bij pasgeborenen die een anti-infectieuze behandeling nodig hebben, liet een grotere klaring zien bij pasgeborenen met een hogere chronologische of zwangerschapsleeftijd met een totale gemiddelde halfwaardetijd van 2,9 uur. Monte Carlo-simulatie op basis van een populatie PK-model toonde aan dat een doseringsschema van 20 mg/kg 8-uurlijks 60 % $T > MIC$ voor *P. aeruginosa* bereikte bij 95% van de premature en 91 % van de voldragen pasgeborenen.

Ouderen

Farmacokinetische studies bij gezonde oudere proefpersonen (65-80 jaar) hebben een afname in plasmaklaring laten zien, die gecorreleerd was met leeftijdsgebonden afname in creatinineklaring, en een kleinere afname in niet-renale klaring. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten, behalve in gevallen van matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies geven aan dat meropenem goed wordt verdragen door de nieren. Histologisch bewijs van renale tubulaire schade werd alleen gezien bij muizen en honden bij doses van 2000 mg/kg en hoger na eenmalige toediening en bij apen bij 500 mg/kg in een 7-daagse studie.

Meropenem wordt over het algemeen goed verdragen door het centrale zenuwstelsel. In acute toxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren werden effecten waargenomen bij doses van meer dan 1000 mg/kg.

De IV LD₅₀ van meropenem bij knaagdieren is groter dan 2000 mg/kg.

In herhaalde doseringsstudies met een duur tot 6 maanden werden slechts kleine effecten waargenomen, waaronder een afname van de rode celparameters bij honden.

Er was geen bewijs van mutageen potentieel in een conventionele testbatterij en geen bewijs van reproductietoxiciteit inclusief teratogeen potentieel in onderzoeken bij ratten tot 750 mg/kg en bij apen tot 360 mg/kg.

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

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

Meropenem AptaPharma 500 mg:	4 jaar
Meropenem AptaPharma 1000 mg:	4 jaar
Meropenem AptaPharma 2000 mg:	3 jaar

Na reconstitutie:

Intraveneuze bolus injectie toediening

Een oplossing voor bolusinjectie wordt bereid door het geneesmiddel op te lossen in steriel water voor injectie tot een eindconcentratie van 50 mg/ml.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van een bereide oplossing voor bolusinjectie is aangetoond op 3 uur bij maximaal 25 °C of 12 uur onder gekoelde omstandigheden (2-8 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitueren/verdunnen het risico van microbiologische besmetting uitsluit.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Toediening via intraveneuze infusie

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het geneesmiddel op te lossen in 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie of 50 mg/ml (5 %) glucose (dextrose) oplossing voor infusie tot een uiteindelijke concentratie van 1 tot 20 mg/ml.

Meropenem AptaPharma 500 mg

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van een bereide oplossing voor infusie met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 6 uur bij maximaal 25 °C of 24 uur onder gekoelde omstandigheden (2-8 °C).

Meropenem AptaPharma 1000 mg

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van een bereide oplossing voor infusie met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 6 uur bij maximaal 25 °C of 24 uur onder gekoelde omstandigheden (2-8 °C).

Meropenem AptaPharma 2000 mg

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van een bereide oplossing voor infusie met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 3 uur bij maximaal 25 °C of 24 uur onder gekoelde omstandigheden (2-8 °C).

Een gereconstitueerde oplossing van het product in 50 mg/ml (5 %) glucose (dextrose) oplossing dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitueren/verdunnen het risico van microbiologische besmetting uitsluit.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

De gereconstitueerde oplossing niet invriezen.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Meropenem AptaPharma 500 mg

Wit tot lichtgeel kristallijn poeder in een 20 ml Type-III, heldere, kleurloze glazen flacon met stop (broombutylrubber met een diameter van 20 mm) en violette flip-off dop (van kunststof en aluminium).

Meropenem AptaPharma 1000 mg

Wit tot lichtgeel kristallijn poeder in een 20 ml Type-III, heldere, kleurloze glazen flacon met stop (broombutylrubber met een diameter van 20 mm) en grijze flip-off dop (gemaakt van kunststof en aluminium).

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Meropenem AptaPharma 2000 mg

Wit tot lichtgeel kristallijn poeder in een 50 ml Type-I, heldere, kleurloze glazen flacon met broombutyl Type-I rubberstop en groene flip-off dop (gemaakt van polypropyleen en aluminium).

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 6 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen met het product

Injectie

Meropenem voor bolus intraveneuze injectie dient te worden samengesteld met steriel water voor injectie.

Infusie

Voor intraveneuze infusie kan de meropenem flacon direct worden aangemaakt met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) glucose (dextrose) oplossingen voor infusie tot een uiteindelijke concentratie van 1 tot 20 mg/ml.

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij het bereiden en toedienen van de oplossing dienen standaard aseptische technieken te worden gebruikt.

Na reconstitutie is het product een heldere kleurloze tot gele oplossing.

De oplossing moet voor gebruik worden geschud. De oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Alleen heldere, kleurloze tot gele oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

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

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

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenië

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

Meropenem AptaPharma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 133266
Meropenem AptaPharma 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 133267
Meropenem AptaPharma 2000 mg poeder voor oplossing voor infusie	RVG 133268

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 6 augustus 2025