

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

Meropenem 1 g Eberth, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Meropenem 500 mg Eberth: elke injectieflacon bevat meropenem als trihydraat overeenkomend met 500 mg watervrije meropenem.

Meropenem 1 g Eberth: elke injectieflacon bevat meropenem als trihydraat overeenkomend met 1 g watervrije meropenem.

Hulpstoffen:

Elke injectieflacon van 500 mg bevat 104 mg natriumcarbonaat overeenkomend met circa 2,0 mEq natrium (ongeveer 45 mg)

Elke injectieflacon van 1 g bevat 208 mg natriumcarbonaat overeenkomend met circa 4,0 mEq natrium (ongeveer 90 mg)

Voor de volledige lijst met hulpstoffen, zie punt 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

Een wit tot geelachtig poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Meropenem Eberth wordt geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen van 3 maanden en ouder (zie punt 4.4 en 5.1):

- Ernstige pneumonie, waaronder pneumonie die niet in het ziekenhuis of een andere verpleeginstelling is opgelopen en niet samenhangt met het gebruik van mechanische beademing.
- Bronchopulmonale infecties bij patiënten met cystische fibrose
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde infecties in de buik
- Infecties opgelopen tijdens of na de bevalling
- Gecompliceerde infecties van de huid en van de weke delen
- Acute bacteriële meningitis

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die is ontstaan in verband met (verdenking van) een van bovengenoemde infecties.

Meropenem Eberth kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropeniepatiënten met koorts waarvan men denkt die deze te wijten is van een bacteriële infectie.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Onderstaande tabellen zijn algemene richtlijnen voor de dosering.

Bij de toegediende dosis meropenem en de behandelduur dient rekening te worden gehouden met het te behandelen type infectie, de ernst ervan en de klinische reactie.

Driemaal daags een dosis van max. 2 g voor volwassenen en adolescenten en driemaal daags een maximale dosis van 40 mg/kg voor kinderen kan buitengewoon goed zijn bij het behandelen van sommige soorten infecties, zoals infecties die te wijten zijn aan bacteriële soorten (bijv. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) die minder goed reageren op andere antibiotica, of heel ernstige infecties.

Andere overwegingen ten aanzien van dosering zijn nodig bij de behandeling van patiënten met nierfunctiestoornissen (zie hieronder verder).

### Volwassenen en adolescenten

Infecties	Dosis die elke 8 uur dient te worden toegediend
Ernstige pneumonie, ook opgelopen in het ziekenhuis of in verband met kunstmatige beademing.	500 mg of 1 g
Bronchopulmonale infecties bij patiënten met cystische fibrose	2 g
Gecompliceerde urineweginfecties	500 mg of 1 g
Gecompliceerde infecties in de buik	500 mg of 1 g
Infecties opgelopen tijdens of na de bevalling	500 mg of 1 g
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen	500 mg of 1 g
Acute bacteriële meningitis	2 g
Behandeling van neutropeniepatiënten met koorts	1 g

Meropenem wordt gewoonlijk intraveneus via een infuus toegediend, met een inlooptijd van 15 tot 30 minuten (zie punt 6.2, 6.3 en 6.6)

Als alternatief kunnen ook doses van maximaal 1 g intraveneus worden toegediend als bolusinjectie met een inlooptijd van circa 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar die intraveneuze toediening van een dosis van 2 g als bolusinjectie bij volwassenen ondersteunen.

### Nierfunctiestoornissen

Zoals hieronder aangegeven dient de dosis voor volwassenen en adolescenten te worden aangepast wanneer de creatinineklaring minder dan 51 ml/min is. Er zijn beperkte gegevens die de toepassing van deze aanpassing voor een eenheidsdosis van 2 g ondersteunen.

Creatinineklaringswaarde (ml/min)	Dosis (gebaseerd op de verschillende eenheidsdoses (500 mg, 1 g, 2 g) zie tabel hierboven)	Frequentie
26-50	Een 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 dient te worden toegediend na afronding van de dialysecyclus.

Er zijn geen vaste dosisaanbevelingen voor patiënten die peritoneaal gedialyseerd worden.

### Leverfunctiestoornissen

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie punt 4.4).

### Dosis voor oudere patiënten

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor ouderen met een normale nierfunctie of creatinineklaringswaarden hoger dan 50 ml/min.

## **Kinderen**

### *Kinderen onder de 3 maanden*

Er is niet vastgesteld dat meropenem bij kinderen onder de 3 maanden veilig en werkzaam is; evenmin is een optimale dosis vastgesteld. Toch zijn er beperkte farmacokinetische gegevens die suggereren dat iedere 8 uur 20 mg/kg gepast is (zie punt 5.2)

### *Kinderen tussen de 3 maanden en 11 jaar met een maximaal gewicht van 50 kg*

De aanbevolen doses staan hieronder in de tabel:

Infectie	Toe te dienen dosis, iedere 8 uur
Ernstige pneumonie, ook opgelopen in het ziekenhuis of in verband met kunstmatige beademing.	10 of 20 mg/kg
Bronchopulmonale infecties bij patiënten met cystische fibrose	40 mg/kg
Gecompliceerde urineweginfecties	10 of 20 mg/kg
Gecompliceerde infecties in de buik	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 neutropeniepatiënten met koorts	20 mg/kg

### *Kinderen zwaarder dan 50 kg*

De dosis voor volwassenen dient te worden toegediend

Er is geen ervaring met kinderen met een nierfunctiestoornis.

Meropenem wordt gewoonlijk intraveneus via een infuus toegediend, met een inlooptijd van 15 tot 30 minuten (zie punt 6.2, 6.3 en 6.6). Als alternatief kunnen ook doses meropenem van maximaal 20

mg/kg intraveneus worden toegediend als bolusinjectie met een inlooptijd van circa 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar die intraveneuze toediening van een dosis van 40 mg/kg bij kinderen als bolusinjectie ondersteunen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in punt 6.1 genoemde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere antibacteriële middelen met carbapenem.

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) op een ander type bètalactam antibacterieel middel (bijv. penicilline of cefalosporine).

### 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de keuze voor meropenem ter behandeling van een individuele patiënt dient er rekening mee te worden gehouden dat een carbapenem voor het doden van bacteriën juist wordt ingezet, aan de hand van factoren zoals ernst van de infectie, resistentie tegen andere geschikte antibiotica en het risico dat dit middel gekozen wordt voor een bacterie die resistent is tegen carbapenem.

#### Resistentie van soorten *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter*

Resistentie van de soorten *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter* tegen penems varieert binnen de Europese Unie. Voorschrijvers wordt aangeraden om rekening te houden met de plaatselijke prevalentie van resistentie van deze bacteriën tegen penems.

#### Overgevoeligheidsreacties

Zoals met alle bètalactamantibiotica zijn er meldingen bekend van ernstige en soms zelfs dodelijke overgevoeligheidsreacties (zie punt 4.3 en 4.8).

Patiënten die bekend zijn met overgevoeligheid voor carbapenems, penicillinen of andere bètalactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor meropenem. Voordat een behandeling met meropenem wordt ingezet dient er zorgvuldig te worden geïnformeerd naar eerdere overgevoeligheidsreacties op bètalactamantibiotica.

Bij het optreden van een ernstige allergische reactie dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt, en dienen er passende maatregelen te worden genomen.

#### Antibioticocolitis

Er zijn meldingen gemaakt van antibioticocolitis en pseudomembrane colitis bij bijna alle antibacteriële middelen, waaronder meropenem, en die kunnen variëren van onschuldig tot levensbedreigend. Daarom is het van belang om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na toediening van meropenem (zie punt 4.8). Staking van de behandeling en toediening van een specifiek middel voor *Clostridium difficile* dient te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek verhinderen moeten niet worden gegeven.

#### Beroertes

Er zijn weinig meldingen van beroertes bij behandeling met carbapenems, waaronder meropenem

(zie punt 4.8).

#### Controle van leverfunctie

De leverfunctie dient nauwkeurig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met meropenem vanwege het risico op levertoxiciteit (slecht functionerende lever met cholestase en cytolyse) (zie punt 4.8).

Het gebruik bij patiënten met een leverziekte: bij patiënten met een bestaande leveraandoening dient de leverfunctie gedurende de behandeling met meropenem te worden gecontroleerd. De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie punt 4.2).

#### Directe antiglobulinetest (Coombs-test) seroconversie

Er kan een positieve reactie op een directe of indirecte Coombs-test komen tijdens behandeling met meropenem.

#### Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide

Het gelijktijdig gebruik van meropenem en valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide wordt afgeraden (zie punt 4.5).

#### Kinderen

Meropenem is goedgekeurd voor kinderen van 3 maanden en ouder. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens is er geen bewijs dat er een verhoogd risico op bijwerkingen bij kinderen bestaat. Alle ontvangen rapporten stoken met de waarnemingen bij volwassenen.

#### Meropenem Eberth bevat natrium.

Meropenem 500 mg Eberth: bevat circa 2,0 mEq natrium per dosis van 500 mg. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Meropenem 1,0 g Eberth: bevat circa 4,0 mEq natrium per dosis van 1,0 g. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen andere specifieke onderzoeken gedaan naar de interactie met geneesmiddelen, behalve voor probenecide. Probenecide concurreert met meropenem voor de actieve tubulaire afscheiding en verhindert derhalve de afscheiding van meropenem door de nieren, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd en plasmaconcentratie meropenem oploopt. Voorzichtigheid is geboden indien naast meropenem ook probenecide wordt toegediend.

Het mogelijke effect van meropenem op de eiwitbinding van andere geneesmiddelen of hun metabolisme is niet onderzocht. De eiwitbinding is echter zo gering dat er geen interactie met andere bestanddelen te verwachten is op basis van dit mechanisme.

Er zijn meldingen van een afnemende valproïnezuurspiegel bij toediening samen met carbapenems waarbij de afname van deze spiegel 60-100% in ongeveer twee dagen bedraagt. Vanwege de snelle opkomst en de mate van afname wordt toediening van valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide in

combinatie met carbapenems niet hanteerbaar geacht, en dient derhalve te worden vermeden (zie punt 4.4).

#### *Orale antistollingsmiddelen*

Gelijktijdige toediening van antibiotica en warfarine kan het antistollingseffect vergroten. Er zijn vele meldingen van een toegenomen antistollingseffect bij oraal toegediende antistollingsmiddelen, waaronder warfarine bij patiënten die tegelijkertijd antibiotica krijgen. Het risico kan variëren per onderliggende infectie, leeftijd, en de algehele conditie van de patiënt, zodat de bijdrage van het antibioticum op de toename van de INR-waarde (*international normalised ratio*) moeilijk te beoordelen is. Er wordt een regelmatige controle van de INR-waarde aanbevolen gedurende en kort na gecombineerde toediening van antibiotica en een oraal antistollingsmiddel.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

Er zijn nauwelijks tot geen gegevens bekend over het gebruik van meropenem bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven blijkt geen direct of indirect schadelijk effect van reproductieve toxiciteit (zie punt 5.3)

Als voorzorgsmaatregel wordt meropenem bij voorkeur niet tijdens de zwangerschap gebruikt.

#### *Borstvoeding*

Er zijn meldingen dat een geringe hoeveelheid meropenem in de moedermelk terechtkomt. Meropenem dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven, tenzij het mogelijke 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 gedaan naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij deelname aan het verkeer of het bedienen van machines dient wel rekening te worden gehouden met meldingen van hoofdpijn, paresthesie en toevallen bij gebruik van meropenem.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een beoordeling van 4872 patiënten waarbij zij 5026 keer aan behandeling met meropenem werden blootgesteld waren de meest voorkomende bijwerkingen die met meropenem in verband worden gebracht: diarree (2,3%), uitslag (1,4%), misselijk/overgeven (1,4%) en ontsteking van de plaats van injectie (1,1%). De meest algemeen door het laboratorium gemelde bijwerkingen in verband met meropenem waren trombocytose (1,6%) en verhoogde leverenzymwaarden (1,5-4,3%).

#### Risico op bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gegroepeerd per orgaan/systeemklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot

<1/1000); zeer zelden (< 1/10.000) Binnen iedere frequentiegroep worden de ernstigste bijwerkingen eerst vermeld, gevolgd door minder ernstige bijwerkingen.

Orgaan/systeemklasse	Frequentie	Gebeurtenis
Infecties en aantasting	soms	orale en vaginale candidiasis
Aandoeningen aan het bloed- en lymfstelsel	vaak	trombocytemie
	soms	eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, hemolytische anemie.
Aandoeningen aan het immuunsysteem	soms	angio-oedeem, anafylaxie (zie punt 4.3 en 4.4)
Aandoeningen aan het zenuwstelsel	vaak	hoofdpijn
	soms	paresthesie
	zelden	toevallen (zie punt 4.4)
Maag-/darmaandoeningen	vaak	diarree, overgeven, misselijkheid, buikpijn
	soms	antibioticacolitis (zie punt 4.4)
Lever-/galblaasaandoeningen	vaak	verhoogde transaminasespiegel, verhoogde alkalinefosfatasespiegel, verhoogde lactaatdehydrogenasespiegel.
	soms	verhoogde bilirubinespiegel
Aandoeningen aan de huid en subcutaan weefsel	vaak	uitslag, jeuk
	soms	netelroos, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme
	onbekend	Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)
Aandoeningen aan nieren en urinewegen	soms	verhoogde creatininespiegel, verhoogd bloedureum
Algemene aandoeningen en aandoeningen op de plaats van toediening	vaak	ontsteking, pijn
	soms	tromboflebitis, pijn op de plaats van injectie

## Kinderen

Meropenem mag worden voorgeschreven aan kinderen van 3 maanden en ouder. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens is er geen bewijs dat er een verhoogd risico op bijwerkingen bij kinderen bestaat. Alle ontvangen rapporten stoken met waarnemingen bij de volwassen populatie.

## **Melden van verdachte bijwerkingen**

Het is van belang dat verdachte bijwerkingen van het geneesmiddel (nadat het op de markt is toegelaten) worden gemeld. Daarmee kan blijvend worden gekeken naar het evenwicht tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel. Zorgverleners wordt gevraagd eventuele verdachte bijwerkingen te melden bij Bijwerkingencentrum Lareb.

## **4.9 Overdosis**

Een relatieve overdosis is mogelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis als de dosis niet is aangepast zoals beschreven in punt 4.2. Uit beperkte ervaring met het geneesmiddel (nadat het op de markt is gebracht) blijkt dat indien er sprake is van bijwerkingen na een overdosis (overeenkomend met het bijwerkingenprofiel dat omschreven is in punt 4.8) deze over het algemeen niet ernstig zijn en verdwijnen na verlaging van de dosis of staking van de behandeling. Behandeling van de

symptomen dient te worden overwogen. Bij personen met een gewone nierfunctie zal het middel via de nieren uit het lichaam verwijderd worden. Met hemodialyse worden meropenem en de metabolieten uit het bloed gehaald.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

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

#### Werking

Meropenem werkt bacteriedodend doordat de synthese van de bacteriële celwand van Grampositieve met Gramnegatieve bacteriën wordt verhinderd door een verbinding met penicilline-bindend eiwitten aan te gaan (PBE's).

#### Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek (PK/PD)

Net als andere bètalactamantibiotica blijkt dat de meropenem-concentratie, zolang deze hoger is dan de MIC ( $T > MIC$ ), het best correleert met de werkzaamheid ervan. In preklinische modellen vertoonde meropenem activiteit bij een hogere plasmaconcentratie dan de MIC van het infectie-veroorzakende organisme gedurende circa 40% van het doseringsinterval. Dit doel is niet klinisch vastgesteld.

#### Resistentiemechanisme

Bacteriële resistentie tegen meropenem kan het gevolg zijn van: (1) afgenomen doordringbaarheid van het buitenmembraan van Gramnegatieve bacteriën (door verminderde aanmaak van porines), (2) verminderde affiniteit van de doel-PBE's, (3) toegenomen expressie van effluxpompbestanddelen, en (4) aanmaak van bètalactamasen waarmee de hydrolyse van carbapenems tot stand kan komen.

Binnen de Europese Unie zijn er meldingen van lokale infectieclusters door carbapenem-resistente bacteriën.

Er is geen doelgebaseerde kruisresistentie tussen meropenem en middelen van de volgende klassen: quinolone, aminoglycoside, macrolide en tetracycline. Maar bacteriën kunnen wel resistentie vertonen tegen meer dan één klasse antibacteriële middelen wanneer ondoordringbaarheid en/of (een) effluxpomp(en) tot het mechanisme behoren.

### **Breekpunten**

De klinische MIC-breekpunten die het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) hanteert staan hieronder.

#### **EUCAST klinische MIC-breekpunten voor meropenem (2013-02-11, v 3.1 )**

Organisme	Gevoelig (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 2$	$> 8$
<i>Streptococcus</i> groep A, B, C en G	Noot 6	Noot 6



Organisme	Gevoelig (S) (mg/l)	Resistent (R) (mg/l)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2	>2
<i>Viridans</i> groep <i>streptococci</i> <sup>2</sup>	≤2	>2
<i>Enterococcus spp</i>	--	--
<i>Staphylococcus spp</i>	Noot 3	Noot 3
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1, 2</sup> en <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
Grampositieve anaerobe bacteriën m.u.v. <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gramnegatieve anaerobe bacteriën	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Niet-soortgebonden breekpunten <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup>Meropenem breekpunten voor *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* in meningitis zijn 0,25 mg (Gevoelig) en 1 mg/l (Resistent).

<sup>2</sup> Isolaten met een MIC-waarde die boven het gevoeligheidsbreekpunt ligt, zijn niet gemeld of zeer zeldzaam. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidstests die op dergelijke isolaten worden uitgevoerd, moeten worden herhaald, en als de uitkomst weer hetzelfde is, dan wordt het isolaat naar een referentielab gestuurd. Totdat er bewijs is van een klinische reactie voor bevestigde isolaten met een MIC-waarde boven het huidige resistentiebreekpunt dienen deze als resistent te worden gemeld.

<sup>3</sup>Gevoeligheid van stafylokokken op Carbepenem wordt afgeleid van de gevoeligheid voor cefoxitine.

<sup>4</sup> Breekpunten hebben alleen betrekking op meningitis.

<sup>5</sup>Niet-soortgebonden breekpunten zijn vastgesteld met behulp van PK/PD-gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-distributie van specifieke soorten. Zij zijn er alleen voor gebruik bij organismen die geen specifieke breekpunten kennen. Niet-soortgebonden breekpunten zijn gebaseerd op de volgende doseringen: EUCAST breekpunten gelden voor 3 maal daags meropenem 1000 mg intraveneus, met een inlooptijd van 30 minuten als laagste dosis. 3 maal daags 2 g werd overwogen voor ernstige infecties en bij het vaststellen van het resistentiebreekpunt.

6 De gevoeligheid van streptokokken (groep A, B, C en G) voor betalactamantibiotica wordt afgeleid van de gevoeligheid voor penicilline.

-- = Testen op gevoeligheid wordt niet aanbevolen aangezien de soort een slecht doel is voor behandeling met het geneesmiddel. Isolaten kunnen worden gemeld als 'R' zonder voorafgaand te zijn getest.

Per locatie en in de tijd kan verworven resistentie verschillen voor bepaalde soorten; lokale informatie over resistentie is dan ook wenselijk, vooral wanneer er ernstige infecties behandeld worden. Afhankelijk van de informatie dient advies van deskundigen te worden gevraagd wanneer de resistentie lokaal zodanig is dat het gebruik van het middel bij tenminste enkele typen infectie twijfelachtig is.

Onderstaande tabel met ziekteverwekkers is ontleend aan klinische ervaring en therapeutische richtlijnen

## Algemeen gevoelige soorten

### Grampositieve anaerobe bacteriën

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

*Staphylococcus aureus* (meticillinegevoelig)<sup>‡</sup>

*Staphylococcus species* (meticillinegevoelig) waaronder *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (Groep B)

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

*Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* (Groep A)

### Gramnegatieve anaerobe 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 species* (including *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

### Gramnegatieve anaerobe bacteriën

*Bacteroides caccae*

*Bacteroides fragilis* groep *Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

## **Soorten waarbij verkregen resistentie een probleem kan vormen**

### Grampositieve anaerobe bacteriën

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

### Gramnegatieve anaerobe bacteriën

*Acinetobacter species*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

### Inherent resistente organismen

#### Gramnegatieve anaerobe bacteriën

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella species*

#### Andere micro-organismen

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Soorten die een natuurlijke matige gevoeligheid vertonen

£ Alle meticilline-resistente stafylokokken (MRSA) zijn resistent tegen meropenem

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

Kwade droes en melioidose: Gebruik van meropenem bij mensen is gebaseerd op gevoeligheidsgegevens van *in vitro* *B.mallei* en *B. pseudomallei* en op beperkte gegevens van onderzoek met mensen. Behandelaars dienen te verwijzen naar (inter)nationale consensusdocumenten over de behandeling van kwade droes en melioidose.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij gezonde proefpersonen is de gemiddelde plasmahalfwaardetijd ongeveer 1 uur; het gemiddelde distributievolume is circa 0,25 l/kg (11-27 l) en de gemiddelde klaring is 287 ml/min bij 250 mg, dalend tot 205 ml/min bij 2 g. Doses van 500, 1000 en 2000 mg die via een infuus met een inlooptijd van 30 minuten worden toegediend geven een gemiddelde C<sub>max</sub>-waarde van circa 23, 49 resp. 115 µg/ml; de overeenstemmende AUC-waarde bedroeg 39,3, 62,3 en 153 µg.u/ml. Na toediening van 500 resp. 1000 mg via een infuus met een inlooptijd van 5 minuten bedraagt de C<sub>max</sub>-waarde 52 en 112 µg/ml. Bij toediening van meerdere doses (elke 8 uur) aan proefpersonen met een normale nierfunctie vindt geen ophoping van meropenem plaats.

Uit een onderzoek met 12 patiënten die na de OK iedere 8 uur 1000 mg meropenem kregen toegediend voor een buikinfectie was een vergelijkbare C<sub>max</sub>-waarde en halfwaardetijd te zien als bij gewone proefpersonen, maar wel een hoger distributievolume van 27 l.

### Distributie

De gemiddelde plasma-eiwitbinding van meropenem bedroeg circa 2%, los van de concentratie. Na snelle toediening (5 minuten of minder) is de farmacokinetiek bi-exponentieel, maar dit is veel minder duidelijk na een infuus met een inlooptijd van 30 minuten. Van meropenem is aangetoond dat het goed doordringt in de lichaamsvloeistoffen en weefsels: ook in de longen, bronchiale afscheiding, gal, hersen- en ruggenmergvloeistof, gynaecologisch weefsel, huid, bindweefsel, spierweefsel en peritoneale afscheiding.

### Metabolisme

Meropenem wordt gemetaboliseerd door hydrolyse van de betalactamring waarbij een microbiologisch inactieve metaboliet ontstaat. In vitro meropenem vertoont een verminderde gevoeligheid voor hydrolyse door *human dehydropeptidase-I* (DHP-I) vergeleken met imipenem, en het is niet nodig ook een DHP-I-remmer toe te dienen.

### Eliminatie

Meropenem wordt voornamelijk onveranderd door de nieren afgescheiden; circa 70% (50–75%) van de dosis wordt binnen 12 uur onveranderd weer afgescheiden. Nog eens 28% wordt teruggevonden als microbiologisch inactieve metaboliet. Ongeveer 2% van de dosis wordt via de feces geëlimineerd. Uit de gemeten nierklaring en het effect van probenecide blijkt dat meropenem zowel filtratie als tubulaire afscheiding ondergaat.

### Nierinsufficiëntie

Nierfunctiestoornissen leiden tot een hogere AUC-waarde en een langere halfwaardetijd voor meropenem. Er waren 2,4-voudige stijgingen van AUC te zien bij patiënten met een matige stoornis (CrCL 33-74 ml/min), 5-voudig bij patiënten met een ernstige stoornis (CrCL 4-23 ml/min) en 10-voudig bij dialysepatiënten (CrCL <2 ml/min) vergeleken met gezonde proefpersonen (CrCL >80 ml/min). De AUC-waarde van de microbiologisch inactieve metaboliet waarvan de ring geopend was, lag ook aanzienlijk hoger bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aanpassing van de dosis wordt aanbevolen voor patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie punt 4.2).

Meropenem wordt door dialyse geklaard waarbij klaring tijdens dialyse circa 4 x hoger ligt dan bij patiënten zonder urinelozing.

### Leverinsufficiëntie

Uit een onderzoek onder patiënten met alcoholcirrose blijkt geen effect van de leverziekte op de farmacokinetiek van meropenem na herhaalde doses.

### Volwassenen

Uit farmacokinetisch onderzoek met patiënten blijken er geen significante farmacokinetische verschillen te bestaan met de resultaten bij gezonde proefpersonen met een vergelijkbare nierfunctie. Uit een populatiemodel dat is ontwikkeld op basis van gegevens van 79 patiënten met een buikinfectie of pneumonie blijkt dat het centrale volume afhangt van het gewicht en de klaring van de creatinineklaring en leeftijd.

### Kinderen

Uit de farmacokinetiek bij baby's en kinderen met een infectie die een dosis van 10, 20 en 40 mg/kg kregen toegediend bleek dat de C<sub>max</sub>-waarde in de buurt kwam van die van volwassenen na toediening van een dosis van 500, 1000 resp. 2000 mg. Uit de vergelijking blijkt een consistente farmacokinetiek tussen de doses en de halfwaardetijden die vergelijkbaar is met die bij volwassenen, behalve bij de jongste proefpersonen (<6 maanden t<sub>1/2</sub> 1,6 uur). De gemiddelde klaringswaarde van meropenem bedroeg 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). Circa 60% van de dosis wordt binnen 12 uur weer als meropenem afgescheiden met de urine, en nog eens 12% als metaboliet. De meropenemconcentratie in het hersenvocht van kinderen met meningitis bedraagt circa 20% van de gelijktijdig gemeten plasmaspiegel, al zijn er onderling grote verschillen.

Uit de farmacokinetiek van meropenem bij pasgeborenen die behandeling tegen een infectie nodig hadden bleek een hogere klaring bij pasgeborenen met een langere draagtijd, waarbij de algehele gemiddelde halfwaardetijd 2,9 uur bedroeg. Uit een Monte-Carlosimulatie op basis van een populatie-PK-model bleek dat een kuur met een dosis van 20 mg/kg per 8 uur leidde tot een 60%T>MIC voor *P. aeruginosa* in 95% van de te vroeg geborenen en 91% van de voldragen baby's.

### Ouderen

Uit farmacokinetisch onderzoek bij gezonde ouderen (65-80 jaar) blijkt een afname in de plasmaklaring, die samenhangt met de leeftijdgebonden afname in creatinineklaring, en een geringere afname in klaring die niet via de nieren verloopt. Er is geen aangepaste dosis nodig voor oudere patiënten, tenzij er sprake is van een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie punt 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Uit onderzoek met proefdieren blijkt uit dat meropenem goed door de nieren wordt verdragen. Histologisch bewijs van schade aan de nierbuisjes is gevonden bij muizen en honden, maar alleen bij doses van 2000 mg/kg en na enkele of meervoudige toediening, en bij apen bij doses van 500 mg/kg in een 7-daags onderzoek.

Meropenem wordt over het algemeen goed verdragen door het centraal zenuwstelsel. Effecten zijn waargenomen in acute toxiciteitsonderzoeken met knaagdieren bij doses van meer dan 1000 mg/kg. De IV LD<sub>50</sub> van meropenem bij knaagdieren is groter dan 2000 mg/kg.

In onderzoeken met herhaalde doses met een looptijd van maximaal zes maanden werden alleen kleine gevolgen gezien, waaronder een afname van de rode bloedcel-parameters bij honden.

Er is geen bewijs voor een mutageen potentieel in een traditionele reeks testen en geen bewijs voor reproductieve toxiciteit, waaronder teratogeen potentieel uit onderzoek met ratten tot 750 mg/kg en bij apen tot 360 mg/kg.

Er is geen bewijs voor verhoogde gevoeligheid voor meropenem bij jonge dieren als dat wordt vergeleken met de uitkomsten bij volwassen dieren.

Het preparaat voor intraveneuze toediening werd goed verdragen bij de dierproeven. De enige metaboliet van meropenem had een vergelijkbaar toxiciteitsprofiel in onderzoeken met proefdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst met hulpstoffen**

Meropenem 500 mg Eberth: watervrij natriumcarbonaat.

Meropenem 1 g Eberth: watervrij natriumcarbonaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, met uitzondering van de in punt 6.6 genoemde.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na bereiding:

#### **Intraveneuze toediening van bolusinjectie**

Een oplossing voor bolusinjectie wordt bereid door het geneesmiddel op te lossen in 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 gedurende 3 uur bij maximaal 25 °C of 12 uur onder gekoelde omstandigheden (2-8 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen / reconstitutie / verdunning het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

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

#### **Intraveneuze infusietoediening**

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het geneesmiddel op te lossen in ofwel 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie of 5% dextrose-oplossing voor infusie tot een uiteindelijke concentratie van 1 tot 20 mg/ml.

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

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen / reconstitutie / verdunning het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

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

De gereconstitueerde oplossing van het product in 5% dextrose-oplossing moet binnen 30 minuten na reconstitutie worden gebruikt.

De samengestelde oplossingen mogen niet worden ingevroren.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet boven de 30°C bewaren.

De bereide oplossing niet invriezen.

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Meropenem 500 mg Eberth: 674,5 mg poeder in een glazen injectieflacon (10 ml, type 1) met dopje (grijs isobuteen-isopreen-rubber met aluminium beschermkapje )

Meropenem 1 g Eberth: 1349 mg poeder glazen injectieflacon (20 ml, type 1) met dopje (grijs isobuteen-isopreen-rubber met aluminium beschermkapje)

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen met 10 injectieflacons.

Voor verpakkingen met afwijkende inhoud is wellicht geen handelsvergunning verleend.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Injectie

Meropenem bij gebruik met intraveneuze bolusinjectie dient te worden bereid met steriel Water voor Injecties.

### Infusie

Meropenem injectieflacons mogen voor intraveneuze infusie rechtstreeks worden bereid met een 0,9%-natriumchloride-oplossing of een 5%-glucose-oplossing.

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik.

Schud de oplossing goed voor gebruik

Pas standaard aseptische technieken toe bij het bereiden en toedienen van de oplossing.

Gooi eventueel ongebruikte middelen of afval weg in overeenstemming met plaatselijke regelingen.

## **7. HOUDER HANDELSVERGUNNING**

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH

Am Bahnhof 2

92289 Ursensollen

Duitsland

## **8. NUMMER(S) HANDELSVERGUNNING**

Meropenem Eberth 500 mg: RVG 106294

Meropenem Eberth 1 g: RVG 106296

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING HANDELSVERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2011

Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3 en 6.4; 28 oktober 2021