

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Meropenem BRADEX 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie

Meropenem BRADEX 1 g, poeder voor oplossing voor injectie / infusie

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Meropenem BRADEX 500 mg:

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat overeenkomend met 500 mg watervrij meropenem

Meropenem BRADEX 1 g:

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat overeenkomend met 1 g watervrij meropenem.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 500 mg-injectieflacon bevat 104 mg natriumcarbonaat, overeenkomend met ongeveer 45 mg natrium.

Elke injectieflacon van 1 g bevat 208 mg natriumcarbonaat, overeenkomend met ongeveer 90 mg natrium.

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

- Ernstige pneumonie, waaronder ziekenhuis- en ventilatie-geassocieerde pneumonie.
- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Intra- en postpartum-infecties
- Gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- Acute bacteriële meningitis

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

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in combinatie met of waarvan wordt vermoed dat ze verband houdt met één van de hierboven genoemde infecties.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De onderstaande tabellen geven algemene aanbevelingen voor de dosering.

Bij het bepalen van de toe te dienen meropenem en de duur van de behandeling moet rekening worden gehouden met het type en de ernst van de infectie dat moet worden behandeld en de klinische respons.

Een dosering van maximaal 2 g driemaal daags bij volwassenen en adolescenten en een dosering tot 40 mg / kg driemaal daags bij kinderen kan in het bijzonder geschikt zijn voor de behandeling van bepaalde soorten infecties, zoals infecties veroorzaakt door minder gevoelige bacteriesoorten (bijvoorbeeld *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) of zeer ernstige infecties.

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

### **Volwassenen en adolescenten**

<b>Infectie</b>	<b>Dosering om de 8 uur</b>
Ernstige pneumonie inclusief ziekenhuis- en ventilatie geassocieerde pneumonie.	500 mg of 1 g
Broncho-pulmonale 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 huid en weke delen	500 mg of 1 g
Acute bacteriële meningitis	2 g
Behandeling van febriele neutropenische patiënten	1 g

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 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 bij 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.

<b>Creatinineklaring (ml / min)</b>	<b>Dosering</b> (gebaseerd op een "eenheids dosis" van 500 mg of 1 g of 2 g, zie bovenstaande tabel)	<b>Frequentie</b>
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 moet worden toegediend na voltooiing van de hemodialysecyclus.

Er zijn geen vastgestelde doseringsaanbevelingen voor peritoneale dialysepatiënten.

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

#### Dosis bij ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor ouderen 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 vastgesteld. Beperkte farmacokinetische gegevens suggereren echter dat 20 mg / kg elke 8 uur een geschikt doseringsschema kan zijn (zie rubriek 5.2).

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

De aanbevolen doseringsschema's worden weergegeven in de onderstaande tabel:

<b>Infectie</b>	<b>Dosering om de 8 uur</b>
Ernstige pneumonie waaronder ziekenhuis- en ventilatiegerelateerde pneumonie	10 of 20 mg / kg
Broncho-pulmonaire infecties bij cystische fibrose	40 mg / kg
Gecompliceerde urineweginfecties	10 of 20 mg / kg
Gecompliceerde intra-abdominale infecties	10 of 20 mg / kg
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen	10 of 20 mg / kg
Acute bacteriële meningitis	40 mg / kg
Behandeling van febrile neutropenische 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 een 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 doseringen tot 20 mg/kg worden gegeven als een intraveneuze bolus gedurende ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 40 mg/kg aan kinderen als een intraveneuze bolusinjectie.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere carbapenem-antibiotica.

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een ander type bèta-lactamantibiotica (bijv. penicillines of cefalosporines).

### **4.4 Speciale 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 carbapenemantibioticum, gebaseerd op factoren zoals 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 de Europese Unie. Voorschrijvers wordt geadviseerd rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van deze bacteriën voor penem-antibiotica.

### Overgevoelighedsreacties

Zoals bij alle bèta-lactam-antibiotica zijn ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties gemeld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbapenems, penicillines of andere bèta-lactam-antibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor meropenem. Alvorens een behandeling met meropenem te beginnen, dient zorgvuldig navraag te worden gedaan naar eerdere overgevoelighedsreacties op bèta-lactam-antibiotica.

Als een ernstige allergische reactie optreedt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet en moeten passende maatregelen worden genomen.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR), zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme (EM) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustolose (AGEP) zijn gemeld bij patiënten die meropenem kregen (zie rubriek 4.8). Als tekenen en symptomen optreden die op deze reacties duiden, moet meropenem onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

### Antibiotica-geassocieerde colitis

Antibiotica-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder meropenem, en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van meropenem (zie rubriek 4.8).

Stopzetting van de behandeling met meropenem en de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

### Convulsies

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

### Controle leverfunctie

De leverfunctie moet tijdens de behandeling met meropenem nauwlettend worden gecontroleerd vanwege het risico op hepatotoxiciteit (leverfunctiestoornissen met cholestase en cytolyse) (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met een leveraandoening: bij patiënten met reeds bestaande leverfunctiestoornissen moet de leverfunctie worden gecontroleerd tijdens de behandeling met meropenem. Er is geen dosisaanpassing 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

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

Meropenem BRADEX bevat natrium.

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

Meropenem BRADEX 1,0 g: dit geneesmiddel bevat ongeveer 90 mg natrium per dosis van 1,0 g, 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 probenecid bij de actieve tubulaire secretie waardoor probenecide de renale excretie van meropenem remt met als gevolg een verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd en plasmaconcentratie van meropenem. Voorzichtigheid is vereist als probenecide gelijktijdig 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 verwacht wordt op basis van dit mechanisme.

Bij gelijktijdige toediening van carbapenemverbindingen zijn verlagingen van de bloedspiegels van valproïnezuur gemeld, wat resulteerde in een daling van 60-100% in valproïnezuurspiegels in ongeveer twee dagen.

Vanwege de snelheid waarmee deze afname optreedt en de omvang ervan wordt gelijktijdige toediening van valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide met carbapenemverbindingen niet beheersbaar geacht en moet deze combinatie daarom worden vermeden (zie rubriek 4.4).

#### Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van antibiotica met warfarine kan de anticoagulerende effecten versterken. Er zijn veel meldingen geweest van toename van de anticoagulerende effecten van oraal toegediende anticoagulantia, waaronder warfarine bij patiënten die gelijktijdig antibacteriële middelen krijgen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt, zodat de bijdrage van het antibioticum aan de toename van de INR (internationaal 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 anticoagulant.

#### Pediatrische populatie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn geen of zeer beperkte 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 is het beter om het gebruik van meropenem tijdens de zwangerschap te vermijden.

### Borstvoeding

Er is gerapporteerd dat kleine hoeveelheden meropenem worden uitgescheiden in de moedermelk. Meropenem mag niet worden gebruikt door 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 zijn geen studies uitgevoerd naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het autorijden of het bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat hoofdpijn, paresthesie en convulsies zijn gemeld bij gebruik van meropenem.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een beoordeling van 4.872 patiënten met 5.026 gevallen van blootstelling aan een 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 meest gemelde bijwerkingen in verband met meropenem op laboratoriumtesten waren trombocytose (1,6%) en verhoogde leverenzymen (1,5 - 4,3%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel staan alle bijwerkingen vermeld per orgaansysteem en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1 / 1.000$  tot  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1 / 10.000$  tot  $<1 / 1.000$ ); zeer zeldzaam ( $<1 / 10.000$ ); niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	orale en vaginale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	trombocytemie
	Soms	agranulocytose, hemolytische anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, eosinofilie
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)
Maag- en darmstoornissen	Vaak	diarree, buikpijn, braken, misselijkheid
	Soms	antibioticum-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Vaak	verhoogde transaminasen, verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
	Soms	erhoogd bilirubine in het bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	uitslag, pruritus
	Soms	toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson-syndroom, erythema multiforme (zie rubriek 4.4), urticaria
	Niet bekend	geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS-syndroom), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustolose (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 populatie

Meropenem BRADEX is geregistreerd voor gebruik bij kinderen ouder dan 3 maanden. Er zijn geen gegevens die wijzen op een verhoogd risico op bijwerkingen in kinderen op basis van de beperkte beschikbare gegevens. Alle ontvangen meldingen waren consistent met de waargenomen bijwerkingen bij de volwassen populatie.

### Melden 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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Relatieve overdosering is mogelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie als de dosis niet wordt aangepast zoals beschreven in rubriek 4.2. Beperkte ervaring tijdens de periode na het in de handel brengen laat zien dat bijwerkingen, indien deze optreden na een overdosis, consistent zijn met het bijwerkingenprofiel zoals beschreven in rubriek 4.8 en dat deze over het algemeen matig van ernst zijn en verdwijnen na het stoppen van de behandeling of na dosisverlaging. Symptomatische behandelingen moeten worden overwogen.

Bij patiënten met een normale nierfunctie zal een snelle renale eliminatie optreden.



Meropenem en zijn metaboliet worden door middel van hemodialyse geklaard.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenems

ATC-code: J01DH02

#### Werkingsmechanisme

Meropenem oefent zijn bactericide activiteit uit door remming van de synthese van de bacteriecelwand bij Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën door binding aan penicilline-bindende eiwitten (PBP's).

#### Farmacokinetische / farmacodynamische (PK / PD) relatie

Net als met andere bèta-lactam antibiotica is gebleken dat de tijd dat de concentratie van meropenem hoger is dan de minimum werkende remmende concentratie (>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 gevolg zijn van: (1) verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën (als gevolg van verminderde productie van porinen); (2) verlaagde affiniteit voor de doel PBP's; (3) verhoogde expressie van effluxpompcomponenten; en (4) productie van beta-lactamase die carbapenems kunnen hydrolyseren.

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

Er is geen “target-based” kruisresistentie tussen meropenem en middelen van de klassen der chinolon, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclinen. Bacteriën kunnen echter resistentie tegen meer dan één klasse antibacteriële middelen vertonen wanneer het betrokken mechanisme impermeabiliteit en/of één (of meerdere) effluxpomp(en) omvat.

#### Breekpunten

De klinische breekpunten van de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) voor het testen van de MIC worden hieronder weergegeven.

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

Organisme	Gevoeligheid (S) (mg/l)	Resistentie (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus-groepen</i> A, B, C en G	opmerking 6	opmerking 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2

Viridans groep streptokokken <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	opmerking 3	opmerking 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
Gram-positieve anaëroben behalve <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Gram-negatieve anaëroben	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
Niet-soortgerelateerde breekpunten <sup>5</sup>	≤ 2	> 8

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

<sup>2</sup> isolaten met MIC-waarden boven het gevoeligheidsbreekpunt zijn zeer zeldzaam of nog niet gerapporteerd. De identificatie- en antimicrobiële gevoeligheidstesten op een dergelijk isolaat moeten worden herhaald en als het resultaat wordt bevestigd, wordt het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd. Totdat er bewijs is met betrekking tot de klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC-waarden boven het huidige resistentiebreekpunt, moeten ze als resistent worden gerapporteerd.

<sup>3</sup> Gevoeligheid van stafylokokken voor carbapenems is afgeleid van de cefotoxine gevoeligheid.

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

<sup>5</sup> Niet-soortgerelateerde breekpunten zijn bepaald uit PK/PD-gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-verdelingen van specifieke soorten. Ze zijn alleen bedoeld voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben. Niet-soortgerelateerde breekpunten zijn gebaseerd op de volgende doseringen: EUCAST-breekpunten zijn van toepassing bij 1000mg meropenem driemaal daags intraveneus toegediend gedurende 30 minuten bij de laagste dosering. 2000 mg driemaal daags werd in overweging genomen voor ernstige infecties en in het geval van I / R-breekpunt.

<sup>6</sup> De gevoeligheid van streptococcus groepen A, B, C en G voor carbapenem-antibiotica is afgeleid van benzylpenicilline gevoeligheid.

- = 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 verkregen resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in de tijd variëren. Daarom is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig, moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

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

### Over het algemeen gevoelige isolaten

#### Gram-positieve aeroben

*Enterococcus faecalis* <sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (meticilline-gevoelig) <sup>£</sup>

Stafylokokken (meticilline-gevoelig) waaronder *Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus agalactiae* (groep B)

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

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Groep A)

### Gram-negatieve aeroben

*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Neisseria meningitidis*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

### Gram-positieve anaëroben

*Clostridium perfringens*  
*Peptoniphilus asaccharolyticus*  
*Peptostreptococcus* species (inclusief *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus* )

### Gramnegatieve anaëroben

*Bacteroides caccae*  
*Bacteroides fragilis*- groep  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

### **Isolaten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen**

#### Gram-positieve aerobes

*Enterococcus faecium* <sup>§†</sup>

#### Gram-negatieve aeroben

*Acinetobacter* soorten  
*Burkholderia cepacia*  
*Pseudomonas aeruginosa*

### **Inherent resistente organismen**

#### Gram-negatieve aeroben

*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Legionella* soorten

### **Andere micro-organismen**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetii*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Soorten die van nature een intermediaire gevoeligheid hebben

<sup>£</sup> Alle meticilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen meropenem

<sup>†</sup> Resistentie  $\geq 50\%$  in één of meer EU-lidstaten

Malleus en melioïdose: het gebruik van meropenem bij mensen is gebaseerd op gevoeligheidsdata van *in vitro* *B. mallei* en *B. pseudomallei* en op beperkte gegevens bij mensen. De behandelend arts moet

de nationale en/of internationale consensus documenten raadplegen betreffende de behandeling van malleus en melioïdose.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde proefpersonen is de gemiddelde plasmahalfwaardetijd ongeveer 1 uur; het gemiddelde verdelingsvolume is ongeveer 0,25 l/kg (11-27 l) en de gemiddelde klaring is 287 ml/min bij 250 mg en daalt tot 205 ml/min bij 2 g. Doseringen van 500, 1000 en 2000 mg doses per infuus toegediend over 30 minuten geven gemiddelde  $C_{max}$ -waarden van respectievelijk ongeveer 23, 49 en 115 µg/ml, met overeenkomstige AUC-waarden van 39,3, 62,3 en 153 µg.u / ml. Na infusie gedurende 5 minuten van 500mg en 1 g doseringen bedragen de  $C_{max}$ -waarden respectievelijk 52 en 112 µg / ml. Bij meervoudige toediening elke 8 uur aan proefpersonen met een normale nierfunctie treedt geen stapeling van meropenem op.

Een studie met 12 patiënten, die postoperatief elke 8 uur 1000 mg meropenem kregen voor intra-abdominale infecties liet een  $C_{max}$  en halfwaardetijd zien vergelijkbaar met deze van gezonde proefpersonen maar een groter verdelingsvolume van 27 l.

### Distributie

De gemiddelde plasma-eiwitbinding van meropenem was ongeveer 2% en was onafhankelijk van de concentratie. Na snelle toediening (5 minuten of minder) is de farmacokinetiek bi-exponentieel maar dit is veel minder duidelijk na een infusie over 30.

Het is aangetoond dat meropenem goed doordringt in verschillende lichaamsvloeistoffen en -weefsels: inclusief de longen, bronchussecret, gal, cerebrosпинаalvocht, gynaecologische weefsels, huid, bindweefselvliezen, speiren en peritoneale exsudaten.

### Biotransformatie

Meropenem wordt gemetaboliseerd door hydrolyse van de bètalactamring tot een microbiologisch inactieve metaboliet. *In vitro* vertoont meropenem in vergelijking met imipenem verlaagde gevoeligheid voor hydrolyse door humane dehydropeptidase-I (DHP-I) en het is niet vereist om een DHP-I-remmer gelijktijdig toe te dienen.

### Eliminatie

Meropenem wordt voornamelijk ongewijzigd door de nieren uitgescheiden; ongeveer 70% (50-75%) van de dosis wordt binnen 12 uur ongewijzigd uitgescheiden. 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 een hogere plasma-AUC en een langere halfwaardetijd voor meropenem. De AUC-steeg 2,4 maal bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (CrCL 33-74 ml/min), vervijfvoudigde bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL 4-23 ml / min) en vertienvoudigde bij hemodialysepatiënten (CrCL <2 ml / min) in vergelijking met gezonde proefpersonen (CrCL > 80 ml/ min). De AUC van de microbiologisch inactieve metaboliet met geopende ring was eveneens aanzienlijk toegenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Dosisaanpassing wordt aanbevolen voor patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Meropenem wordt geklaard door hemodialyse met een klaring tijdens de hemodialyse die ongeveer 4 maal hoger is dan bij patiënten met anurie.

## Leverinsufficiëntie

Een studie bij patiënten met alcoholische levercirrose toont geen effect van de leverziekte op de farmacokinetiek van meropenem na herhaald doseren.

## Volwassen patiënten

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

## Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek na doseringen van 10, 20 en 40 mg/kg liet bij zuigelingen en kinderen met een infectie  $C_{max}$ -waarden zien die overeenkomen met de waarden van 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. Meropenem-concentraties in het cerebrospinaalvocht bij kinderen met meningitis zijn ongeveer 20% van de gelijktijdige plasmaspiegels, hoewel er een significante inter-individuele variabiliteit bestaat.

De farmacokinetiek van meropenem bij pasgeborenen die een antimicrobiële behandeling nodig hadden, liet een grotere klaring 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 met een doseringsschema van 20 mg / kg elke 8 uur 60%  $T > MIC$  bereikt werd voor *P. aeruginosa* bij 95% van de vroeggeborenen en bij 91% van de voldragen pasgeborenen.

## Ouderen

Farmacokinetische studies bij gezonde ouderen (65-80 jaar) lieten een verminderde plasmaklaring zien die correleerde met leeftijdsgebonden afname van de creatinineklaring en een kleinere afname van de niet-renale klaring. Er is geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten, behalve in gevallen van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies wijzen erop dat meropenem goed wordt verdragen door de nieren. Bij muizen en honden werd histologisch bewijs voor niertubulusbeschadiging alleen gevonden bij doses van 2000 mg/kg en hoger na enkelvoudige toediening en bij apen bij doses van 500 mg/kg in een 7-dagen durende studie.

Meropenem wordt over het algemeen goed verdragen door het centrale zenuwstelsel. Effecten werden gezien in acute toxiciteitsstudies bij knaagdieren bij doses van meer dan 1000 mg/kg.

De intraveneuze  $LD_{50}$  van meropenem bij knaagdieren is meer dan 2000 mg/kg.

In studies met herhaalde dosering tot een duur van maximaal 6 maanden werden slechts geringe effecten waargenomen, waaronder een daling van parameters van rode bloedcellen bij honden.

In een conventionele testbatterij werd geen bewijs van mutageniciteit gevonden en evenmin bewijs van reproductietoxiciteit, waaronder teratogeniciteit, in studies bij ratten met doseringen tot 750 mg/kg en bij apen met doseringen tot 360 mg/kg.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij natriumcarbonaat (E500 (I))

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

Na reconstitutie:

#### **Toediening via intraveneuze bolusinjectie**

Een oplossing voor een bolusinjectie wordt bereid door het product op te lossen in water voor injectie tot een eindconcentratie van 50 mg/ml. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van een bereide oplossing voor bolusinjectie is aangetoond gedurende 1 uur bij 25°C of 2°C - 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor opening/reconstitutie/verduunning het risico van microbiologische contaminatie uitsluit.

Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **Toediening via intraveneuze infusie**

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het product op te lossen in 0,9% natrium chloride oplossing voor infusie of 5% dextrose-oplossing voor infusie tot een eindconcentratie van 1 tot 20 mg/ml. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van een bereide oplossing voor infusie met 0,9% natriumchloride oplossing of 5% dextrose-oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 1 uur bij 25°C of 2°C - 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor opening/reconstitutie/verduunning het risico van microbiologische contaminatie uitsluit.

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

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

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

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

Meropenem BRADEX 500 mg

20 ml glazen flesje met een stop (broombutylrubber) en afgesloten met aluminium kap met een kunststof flip-off schijf

Meropenem BRADEX 1 g

Glazen injectieflacon van 30 ml met stop (broomobutylrubber) en afgesloten met aluminium kap met een kunststof flip-off schijf.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 10 of 50 injectieflacons.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

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

#### ***Injectie***

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

#### ***Infusie***

Voor intraveneuze infusie kunnen meropenem-injectieflacons direct worden gereconstitueerd met 0,9% natriumchloride of 5% dextrose-oplossingen voor infusie.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

De oplossing moet voor gebruik worden geschud.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

BRADEX S.A.  
27 Asklipiou street  
145 68 Kryoneri,  
Griekenland  
Tel.: +30 2106221801, +30 2106220323,  
Fax: +30 2106221802.

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

500 mg: RVG 119962

1 g: RVG 119963

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2018

Datum van laatste verlenging: 21 februari 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 17 december 2022.