

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meropenem Venus Pharma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Meropenem Venus Pharma 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Meropenem Venus Pharma 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meropenem Venus Pharma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat overeenkomend met 500 mg watervrij meropenem.

Meropenem Venus Pharma 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat overeenkomend met 1000 mg watervrij meropenem.

Meropenem Venus Pharma 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon bevat meropenemtrihydraat overeenkomend met 2000 mg watervrij meropenem.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon van 500 mg bevat 104 mg natriumcarbonaat, wat overeenkomt met ongeveer 2 mEq natrium (ongeveer 45,1 mg).

Elke injectieflacon van 1000 mg bevat 208 mg natriumcarbonaat, wat overeenkomt met ongeveer 4 mEq natrium (ongeveer 90,2 mg).

Elke injectieflacon van 2000 mg bevat 416 mg natriumcarbonaat, wat overeenkomt met ongeveer 8 mEq natrium (ongeveer 180,4 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot lichtgeel kristallijn poeder zonder zichtbare agglomeraten.

pH van gereconstitueerde oplossing: 7,3 tot 8,3

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Meropenem 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 longontsteking, inclusief ziekenhuis- en beademingsgeassocieerde longontsteking.
- Broncho-pulmonale infecties bij cystische fibrose
- Gecompliceerde infecties van de urinewegen
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Intra- en postpartale infecties
- Gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties
- Acute bacteriële meningitis

Meropenem kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts waarvan wordt vermoed dat deze het gevolg is van een bacteriële infectie.

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in associatie met, of waarvan vermoed wordt dat zij optreedt in associatie met, één van de hierboven vermelde infecties.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De onderstaande tabellen geven algemene aanbevelingen voor dosering.

Bij de dosis van meropenem die wordt toegediend en de duur van de behandeling moet rekening worden gehouden met het type infectie dat moet worden behandeld, inclusief de ernst ervan, en de klinische respons.

Een dosis tot 2 g driemaal daags bij volwassenen en adolescenten en een dosis tot 40 mg/kg driemaal daags bij kinderen kan bijzonder aangewezen zijn bij de behandeling van bepaalde soorten infecties, zoals infecties te wijten aan minder vatbare bacteriesoorten (bv. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), of zeer ernstige infecties.

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

Informatie over de wijze van toediening van meropenem in relatie tot de dosering dient in overweging te worden genomen, in het bijzonder wanneer een dosis van 2 g bij volwassenen/adolescenten of een dosis van 40 mg/kg bij kinderen wordt gebruikt (zie 'Wijze van toediening').

#### Volwassenen en adolescenten

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

| Infectie  | De dosis moet om de 8 uur worden toegediend |
|---|---|
| Ernstige longontsteking, inclusief ziekenhuis- en beademingsgeassocieerde longontsteking. | 500 mg of 1 g                               |
| Broncho-pulmonale infecties bij cystische fibrose   | 2 g   |
| Gecompliceerde infecties van de urinewegen  | 500 mg of 1 g                               |
| Gecompliceerde intra-abdominale infecties   | 500 mg of 1 g                               |
| Intra- en postpartale infecties   | 500 mg of 1 g                               |
| Gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties  | 500 mg of 1 g                               |
| Acute bacteriële meningitis   | 2 g   |
| Behandeling van patiënten met febrile neutropenie   | 1 g   |

### 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 doses tot 1 g worden toegediend als 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 intraveneuze bolusinjectie.

### Nierinsufficiëntie

De dosis voor volwassenen en adolescenten moet worden aangepast wanneer de creatinineklaring minder dan 51 ml/min bedraagt, zoals hieronder aangegeven. Er zijn beperkte gegevens ter ondersteuning van de toediening van deze dosisaanpassingen voor een eenheidsdosis van 2 g.

| Creatinine klaring (ml/min) | Dosis (gebaseerd op een "eenheidsdosis" van 500 mg of 1 g of 2 g, zie bovenstaande tabel) | 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 moet worden toegediend na voltooiing van de hemodialysecyclus.

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

### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4).

### Dosis bij oudere patiënten

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Er is geen dosisaanpassing nodig voor 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 nog niet geïdentificeerd. Beperkte farmacokinetische gegevens suggereren echter dat 20 mg/kg om de 8 uur een geschikt regime zou kunnen zijn (zie rubriek 5.2).

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

De aanbevolen doseringsschema's staan in de tabel hieronder:

| <b>Infectie</b>  | <b>De dosis die om de 8 uur moet worden toegediend</b> |
|--|--|
| Ernstige longontsteking, waaronder ziekenhuis- en beademingsgeassocieerde longontsteking | 10 of 20 mg/kg   |
| Broncho-pulmonale infecties bij cystische fibrose  | 40 mg/kg   |
| Gecompliceerde infecties van de urinewegen   | 10 of 20 mg/kg   |
| Gecompliceerde intra-abdominale infecties  | 10 of 20 mg/kg   |
| Gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties   | 10 of 20 mg/kg   |
| Acute bacteriële meningitis  | 40 mg/kg   |
| Beheer van febriële 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 met 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 gegeven 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 een intraveneuze bolusinjectie.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Overgevoeligheid voor enig ander carbapenem-antibioticum.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Ernstige overgevoeligheid (bv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor enig ander type van bètalactamantibiotica (bv. penicillines of cefalosporines).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de keuze van meropenem voor de behandeling van een individuele patiënt moet rekening worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een antibacteriële stof met carbapenem, op basis van factoren zoals de ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibacteriële stoffen en het risico van selectie voor carbapenem-resistente bacteriën.

#### Resistentie van *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter* spp.

De resistentie van *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter* spp. tegen carbapenems varieert in de Europese Unie. Voorschrijvers worden geadviseerd rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van deze bacteriën tegen carbapenems.

#### Overgevoeligheidsreacties

Zoals bij alle bètalactamantibiotica zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor carbapenems, penicillines of andere bètalactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor meropenem. Voordat een therapie met meropenem wordt gestart, dient zorgvuldig navraag te worden gedaan naar eerdere overgevoeligheidsreacties voor beta-lactam antibiotica.

Als zich een ernstige allergische reactie voordoet, moet het gebruik van 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 op deze reacties duiden, moet het gebruik van meropenem onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

#### Antibiotica-geassocieerde colitis

Antibiotica-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met 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 de toediening van meropenem (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de therapie met meropenem en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* dient te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen dienen niet te worden gegeven.

#### Convulsies

Convulsies zijn in zeldzame gevallen gemeld tijdens behandeling met carbapenems, waaronder meropenem (zie rubriek 4.8).

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### Monitoren van de leverfunctie

De leverfunctie moet tijdens de behandeling met meropenem nauwlettend worden gemonitord vanwege het risico op levertoxiciteit (leverfunctiestoornis met cholestase en cytolyse) (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met leveraandoeningen: patiënten met reeds bestaande leveraandoeningen dienen tijdens de behandeling met meropenem de leverfunctie te laten monitoren. Er is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

### Directe antiglobulinetest (Coombs-test) seroconversie

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

### Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide

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

### Meropenem bevat natrium

Meropenem 500 mg: Dit geneesmiddel bevat 45,1 mg natrium per injectieflacon van 500 mg, overeenkomend met 2,25% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Meropenem 1000 mg: Dit geneesmiddel bevat 90,2 mg natrium per 1 g injectieflacon, wat overeenkomt met 4,50% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Meropenem 2000 mg: Dit geneesmiddel bevat 180,4 mg natrium per injectieflacon van 2 g, wat overeenkomt met 9,00% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

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

Behalve probenecid zijn er geen specifieke interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

Probenecid concurreert met meropenem voor actieve tubulaire secretie en remt zo de renale excretie van meropenem met als gevolg dat de eliminatiehalfwaardetijd en de plasmaconcentratie van meropenem toenemen. Voorzichtigheid is geboden indien probenecid gelijktijdig met meropenem wordt toegediend.

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 verbindingen zouden worden verwacht.

Er zijn verlagingen van de bloedspiegels van valproïnezuur gerapporteerd wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met carbapenem-agentia, wat resulteert in een daling van de valproïnezuurspiegels met 60-100 % in ongeveer twee dagen. Vanwege het snelle begin en de omvang van de daling wordt gelijktijdige

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

toediening van valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide met carbapenem-middelen niet beheersbaar geacht en dient derhalve te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

### Orale anti-coagulantia

Gelijktijdige toediening van antibiotica met warfarine kan de antistollingseffecten van warfarine versterken. Er zijn veel meldingen van een toename van de antistollingseffecten van oraal toegediende antistollingsmiddelen, waaronder warfarine, bij patiënten die gelijktijdig antibacteriële middelen toegediend krijgen. Het risico kan variëren naargelang de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene status van de patiënt, waardoor de bijdrage van het antibioticum aan de stijging van de INR (international normalized ratio) moeilijk te beoordelen is. Aanbevolen wordt de INR regelmatig te controleren tijdens en kort na de gelijktijdige toediening van antibiotica en een oraal antistollingsmiddel.

### Pediatische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

## **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 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 bij vrouwen die borstvoeding geven, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de baby.

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

Er zijn geen onderzoeken verricht naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat hoofdpijn, paresthesie en convulsies gemelde bijwerkingen zijn van meropenem.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een review van 4.872 patiënten met 5.026 blootstellingen aan de behandeling met meropenem, waren meropenem-gerelateerde bijwerkingen die het vaakst werden gemeld diarree (2,3%), huiduitslag (1,4%), misselijkheid/braken (1,4%) en ontsteking van de injectieplaats (1,1%). De meest gemelde meropenem-

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

gerelateerde laboratoriumbijwerkingen waren trombocytose (1,6%) en verhoogde leverenzymen (1,5-4,3%).

### Getabelleerd risico van bijwerkingen

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

| <b>Tabel 1</b>   |   |  |
|--|---|--|
| <b>Systeem-/orgaanklasse</b>                           | <b>Frequentie</b>   | <b>Bijwerking</b>  |
| Infecties en parasitaire aandoeningen                  | soms  | orale en vaginale candidiasis  |
| Bloed-lymfestelselaandoeningen en                      | vaak  | trombocytemie  |
|  | soms  | agranulocytose, hemolytische anemie, trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eosinofilie                                       |
| Immuunsysteemaandoeningen                              | soms  | anafylaxie (zie rubrieken 4.3 en 4.4), angio-oedeem  |
| Psychische stoornissen<br>Zenuwstelselaandoeningen     | zelden  | delirium   |
|  | vaak  | hoofdpijn  |
|  | soms  | paresthesie  |
| Maagdarmstelselaandoeningen                            | zelden  | convulsies (zie rubriek 4.4)   |
|  | vaak  | diarree, buikpijn, braken, misselijkheid   |
| Lever- en galaandoeningen                              | soms  | colitis als gevolg van antibiotica (zie rubriek 4.4)   |
|  | vaak  | verhoging transaminasen, verhoging alkalische fosfatase in het bloed, verhoging lactaatdehydrogenase in het bloed                |
| Huid-onderhuidaandoeningen en                          | soms  | verhoging bilirubine in het bloed  |
|  | vaak  | huiduitslag, pruritus  |
| Nier-urine- en urogenitaalstelselaandoeningen en       | soms  | toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme (zie rubriek 4.4), urticaria                        |
|  | Niet bekend   | genesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4) |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen | verhoging creatinine in het bloed, verhoging ureum in het bloed |  |
|  | vaak  | ontsteking, pijn   |
|  | soms  | tromboflebitis, pijn op de injectieplaats  |

### Pediatrische patiënten

Meropenem is geregistreerd 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 waren consistent met voorvallen die zijn waargenomen bij de volwassen populatie.



## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordeelen 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](http://www.lareb.nl)

### 4.9 Overdosering

Relatieve overdosering kan mogelijk zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie als de dosis niet wordt aangepast zoals beschreven in rubriek 4.2. Uit beperkte ervaring na het in de handel brengen blijkt dat, indien bijwerkingen optreden na overdosering, deze in overeenstemming zijn met het bijwerkingenprofiel beschreven in rubriek 4.8, over het algemeen mild van ernst zijn en verdwijnen na het stoppen van de behandeling of dosisvermindering. Symptomatische behandeling moet worden overwogen.

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

Hemodialyse zal meropenem en zijn metaboliet verwijderen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Meropenem oefent zijn bactericide werking uit door de synthese van de bacteriecelwand in Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën te remmen via binding aan penicilline-bindende proteïnen (PBP's).

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

Net als bij andere bètalactamantibiotica, is aangetoond dat de tijd dat de concentratie van meropenem hoger is dan de minimum remmende concentratie ( $T > MIC$ ) het best correleert met de werkzaamheid. In preklinische modellen vertoonde meropenem activiteit wanneer de plasmaconcentraties gedurende ongeveer 40% van het doseringsinterval hoger waren dan de MIC van de infecterende organismen. Deze doelstelling is klinisch nog niet vastgesteld.

#### Mechanisme van resistentie

Bacteriële resistentie tegen meropenem kan het gevolg zijn van: (1) verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën (door verminderde productie van porines), (2) verminderde affiniteit van de doel-PBP's, (3) verhoogde expressie van effluxpompcomponenten, en (4) productie van bètalactamases die carbapenems kunnen hydrolyseren.

In de Europese Unie zijn plaatselijke clusters van infecties door carbapenemresistente bacteriën gemeld.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Er is geen doelgerichte kruisresistentie tussen meropenem en middelen van de quinolon-, aminoglycoside-, macrolide- en tetracyclineklassen. Bacteriën kunnen echter resistentie vertonen tegen meer dan één klasse van antibacteriële agentia wanneer het mechanisme in kwestie impermeabiliteit en/of een of meer effluxpompen omvat.

### Breekpunten

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

### **EUCAST klinische MIC breekpunten voor meropenem (2021-01-01, v 11.0)**

| Organisme  | Gevoeligheid (S)<br>(mg/l) | Resistentie (R)<br>(mg/l) |
|--|----------------------------|---------------------------|
| <i>Enterobacterales</i> (andere indicaties dan meningitis)         | ≤ 2                        | > 8                       |
| <i>Enterobacterales</i> (meningitis)                               | ≤ 2                        | > 2                       |
| <i>Pseudomonas</i> spp. (andere indicaties dan meningitis)         | ≤ 2                        | > 8                       |
| <i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis)                               | ≤ 2                        | > 2                       |
| <i>Acinetobacter</i> spp. (andere indicaties dan meningitis)       | ≤ 2                        | > 8                       |
| <i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)                             | ≤ 2                        | > 2                       |
| Streptokokken groepen A, B, C en G                                 | noot 1                     | noot 1                    |
| <i>Streptokokken pneumoniae</i> (andere indicaties dan meningitis) | ≤ 2                        | > 2                       |
| <i>Streptokokken pneumoniae</i> (meningitis)                       | ≤ 0,25                     | > 0,25                    |
| Viridans groep streptokokken                                       | ≤ 2                        | > 2                       |
| <i>Stafylokokken</i> spp.  | noot 2                     | noot 2                    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (andere indicaties dan meningitis)   | ≤ 2                        | > 2                       |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (meningitis)                         | ≤ 0,25                     | > 0,25                    |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>                          | ≤ 2                        | > 2                       |
| <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup> (meningitis)          | ≤ 0,25                     | > 0,25                    |
| Gram-positieve anaëroben, behalve <i>Clostridioides difficile</i>  | ≤ 2                        | > 8                       |
| Gram-negatieve anaëroben   | ≤ 2                        | > 8                       |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                                      | ≤ 0,25                     | > 0,25                    |
| <i>Kingella kingae</i>   | ≤ 0,03                     | > 0,03                    |
| <i>Aerococcus sanguinicola</i> en <i>urinae</i>                    | ≤ 0,25                     | > 0,25                    |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i>                                   | ≤ 2                        | > 2                       |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i>                                  | ≤ 1                        | > 4                       |
| <i>Bacillus</i> spp. behalve <i>B.anthraxis</i>                    | ≤ 0,25                     | > 0,25                    |
| Niet-soortgerelateerde breekpunten                                 | ≤ 2                        | > 8                       |

1. De gevoeligheid van *streptokokken* van de groepen A, B, C en G voor carbapenems wordt afgeleid uit de benzylpenicilline-gevoeligheid
2. Gevoeligheid van *stafylokokken* voor carbapenems wordt afgeleid uit de gevoeligheid voor cefoxitine.
3. Niet-vatbare isolaten komen zelden voor of zijn nog niet gemeld. De identificatie en het resultaat van de

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

antimicrobiële-gevoeligheidstest van een dergelijk isolaat moeten worden bevestigd en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden gestuurd

4. De breekpunten voor ernstige systemische infecties met *N. meningitidis* (meningitis met of zonder septikemie) zijn alleen voor meropenem bepaald. Het breekpunt voor meningitis kan worden gebruikt om meropenem te categoriseren voor andere ernstige infecties.

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en met de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen wanneer 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 pathogenen is afgeleid van klinische ervaring en therapeutische richtsnoeren.

### Vaak vatbare soorten

#### Gram-positieve aëroben

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

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

*Staphylococcus* soorten (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 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 anaeroben

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

*Peptostreptococcus*-soorten (waaronder *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

#### Gram-negatieve anaeroben

*Bacteroides caccae*

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

*Bacteroides fragilis* groep  
*Prevotella bivia*  
*Prevotella disiens*

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan vormen

Gram-positieve aëroben

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

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*

<sup>§</sup> Soorten die een natuurlijke intermediaire gevoeligheid vertonen

<sup>‡</sup> Alle methicilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen meropenem

<sup>†</sup> Resistentiegraad  $\geq 50\%$  in een of meer EU-landen.

Kwade droes en melioidosis: Gebruik van meropenem bij mensen is gebaseerd op *in vitro* *B.mallei* en *B. pseudomallei* vatbaarheidsgegevens en op beperkte gegevens bij mensen. Behandelend artsen dienen nationale en/of internationale consensusdocumenten betreffende de behandeling van kwade droes en melioidosis te raadplegen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde proefpersonen bedraagt de gemiddelde plasmahalfwaardetijd ongeveer 1 uur; het gemiddelde verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,25 l/kg (11-27 l) en de gemiddelde klaring bedraagt 287 ml/min bij 250 mg, dalend tot 205 ml/min bij 2 g. Doses van 500, 1000 en 2000 mg die gedurende 30 minuten worden toegediend, geven gemiddelde C<sub>max</sub>-waarden van respectievelijk ongeveer 23, 49 en 115 µg/ml, de overeenkomstige AUC-waarden waren 39,3, 62,3 en 153 µg.h/ml. Na infusie gedurende 5 minuten zijn de C<sub>max</sub>-waarden 52 en 112 µg/ml na doses van respectievelijk 500 en 1000 mg. Wanneer meerdere doses 8-uurs worden toegediend aan personen met een normale nierfunctie, treedt geen accumulatie van meropenem op.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Een onderzoek bij 12 patiënten die meropenem 1000 mg 8-uurs postoperatief toegediend kregen voor intra-abdominale infecties toonde een vergelijkbare C<sub>max</sub> en halfwaardetijd als bij normale proefpersonen, maar een groter verdelingsvolume 27 l.

### Distributie

De gemiddelde plasma-eiwitbinding van meropenem bedroeg ongeveer 2% en was onafhankelijk van de concentratie. Na snelle toediening (5 minuten of minder) is de farmacokinetiek biexponentieel, maar dit is veel minder duidelijk na 30 minuten infusie. Het is aangetoond dat meropenem goed doordringt in verschillende lichaamsvloeistoffen en weefsels: waaronder long, bronchiale afscheidingen, gal, cerebrospinale vloeistof, gynaecologische weefsels, huid, fascie, spier, en peritoneale exudaten.

### Biotransformatie

Meropenem wordt gemetaboliseerd door hydrolyse van de beta-lactamring, waarbij een microbiologisch inactieve metaboliet wordt gevormd. *In vitro* met imipenem is meropenem *in vitro* minder gevoelig voor hydrolyse door menselijke dehydropeptidase-I (DHP-I) en het is niet nodig tegelijk een DHP-I-remmer toe te dienen.

### Eliminatie

Meropenem wordt voornamelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden; ongeveer 70% (50-75%) van de dosis wordt binnen 12 uur onveranderd uitgescheiden. Nog eens 28% wordt teruggewonnen als de microbiologisch inactieve metaboliet. Fecale eliminatie vertegenwoordigt slechts ongeveer 2% van de dosis. De gemeten renale klaring en het effect van probenecid tonen aan dat meropenem zowel filtratie als tubulaire secretie ondergaat.

### Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie leidt tot een hogere plasma-AUC en een langere halfwaardetijd voor meropenem. Er waren AUC-verhogingen van 2,4-voudig bij patiënten met matige stoornis (CrCL 33-74 ml/min), 5-voudig bij ernstige stoornis (CrCL 4-23 ml/min) en 10-voudig bij hemodialysepatiënten (CrCL <2 ml/min) in vergelijking met gezonde proefpersonen (CrCL >80 ml/min). De AUC van de microbiologisch inactieve ringopenmetaboliet was ook aanzienlijk verhoogd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. 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 maal 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 met gezonde personen met een gelijkwaardige nierfunctie. Een populatiemodel, ontwikkeld op basis van

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

gegevens van 79 patiënten met intra-abdominale infectie of longontsteking, toonde een afhankelijkheid van het centrale volume van het gewicht en van 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 liet C<sub>max</sub>-waarden zien die die bij volwassenen benaderden na doses van respectievelijk 500, 1000 en 2000 mg. Vergelijking toonde consistente farmacokinetiek tussen de doses en halfwaardetijden vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen bij alle behalve de jongste proefpersonen (<6 maanden t<sub>1/2</sub> 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 in de loop van 12 uur in de urine uitgescheiden als meropenem met nog eens 12% als metaboliet. Meropenem concentraties in de liquor van kinderen met meningitis zijn ongeveer 20% van de gelijktijdige plasmaspiegels, hoewel er significante interindividuele variabiliteit is.

De farmacokinetiek van meropenem bij neonaten die een behandeling tegen infecties nodig hebben, liet een grotere klaring zien bij neonaten 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 uur per dag 60% T>MIC voor *P. aeruginosa* bereikte bij 95% van de premature en 91% van de voldragen neonaten.

### Ouderen

Farmacokinetische studies bij gezonde ouderen (65-80 jaar) hebben een vermindering van de plasmaklaring aangetoond, die gecorreleerd is met de leeftijdsgebonden vermindering van de creatinineklaring, en een kleinere vermindering van de niet-renale klaring. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig, behalve bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

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

Uit dieronderzoek blijkt dat meropenem goed door de nieren wordt verdragen. Histologische aanwijzingen voor niertubulaire schade werden bij muizen en honden alleen gezien bij doses van 2000 mg/kg en hoger na eenmalige toediening en bij apen bij 500 mg/kg in een 7-daags onderzoek.

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

De IV LD<sub>50</sub> van meropenem bij knaagdieren is hoger dan 2000 mg/kg.

In herhaalde doseringsstudies met een duur tot 6 maanden werden slechts geringe effecten gezien, waaronder een daling van de rode celparameters bij honden.

Er waren geen aanwijzingen voor mutageen potentieel in een conventionele testbatterij en geen aanwijzingen voor reproductietoxiciteit met inbegrip van teratogeen potentieel in studies bij ratten tot 750 mg/kg en bij apen tot 360 mg/kg.

Er waren geen aanwijzingen voor een verhoogde gevoeligheid voor meropenem bij jonge dieren in vergelijking met volwassen dieren. De intraveneuze formulering werd goed verdragen in dierstudies.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

### 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

#### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij natriumcarbonaat E 500 (I)

#### 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

2 jaar

Na reconstitutie:

#### Toediening via intraveneuze bolus injectie

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 gedurende 12 uur in gekoelde omstandigheden (2-8 °C).

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

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

#### Toediening via intraveneus infuus

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het geneesmiddel op te lossen in hetzij een 0,9% natriumchlorideoplossing voor infusie, hetzij een 5% dextroseoplossing voor infusie tot een eindconcentratie van 1 tot 20 mg/ml. De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik voor een bereide oplossing voor infusie met 0,9% natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 3 uur bij maximaal 25°C of 24 uur onder gekoelde omstandigheden (2-8°C).

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

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

Gereconstitueerde oplossing van meropenem in 5% glucose (dextrose) oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt.

De gevormde oplossingen mogen niet worden ingevroren.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

De gereconstitueerde oplossing niet invriezen.

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

#### Meropenem Venus Pharma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

674,5 mg poeder in een 10 ml (Type II) gegoten heldere glazen injectieflacon die is afgesloten met een 20 mm grijze butylrubberstop en verzegeld met een 20 mm aluminium flip-off sluiting.

#### Meropenem Venus Pharma 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

1349 mg poeder in een 20 ml (Type II) gegoten heldere glazen injectieflacon die is afgesloten met een 20 mm grijze butylrubberstop en verzegeld met een 20 mm aluminium flip-off sluiting.

#### Meropenem Venus Pharma 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2698 mg poeder in een 50 ml (Type II) gegoten heldere glazen injectieflacon die is afgesloten met een 20 mm grijze butylrubberstop en verzegeld met een 20 mm aluminium flip-off sluiting.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon en 10 injectieflacons.

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

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

#### Injectie

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

#### Infusie

Voor intraveneuze infusie kunnen meropenem injectieflacons direct worden aangemaakt met 0,9% natriumchloride of 5% dextroseoplossingen voor infusie.

Elke injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

**OPMERKING:** De flacon moet op kamertemperatuur worden gebracht alvorens te broeden.

Standaard aseptische technieken dienen te worden gebruikt voor de bereiding en toediening van de oplossing.

De oplossing dient voor gebruik te worden geschud.



## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Venus Pharma GmbH  
Am-Bahnhof 1-3  
59368 Werne,  
Duitsland

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

Meropenem Venus Pharma 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 126294  
Meropenem Venus Pharma 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 126296  
Meropenem Venus Pharma 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie RVG 126299

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2021

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