

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Meropenem Hikma 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Meropenem Hikma 2 g

Elke injectieflacon bevat meropenetrihydraat overeenkomend met 2 g watervrij meropenem.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 2 g injectieflacon bevat 416 mg natriumcarbonaat overeenkomend met ongeveer 8,0 mEq natrium (ongeveer 180 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Een wit tot lichtgeel kristalpoeder

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Meropenem Hikma is aangewezen voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 3 maanden (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

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

Meropenem Hikma 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 associatie met of vermoedelijk geassocieerd wordt met één van de hierboven vermelde infecties.

De officiële richtlijnen over adequaat gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De onderstaande tabellen geven algemene aanbevelingen voor de dosering.

Bij de toegediende dosis meropenem en de duur van de behandeling dient rekening te worden gehouden met type en ernst van de te behandelen infectie en met de klinische respons.

Voor de toediening van doses van minder dan 2 g wordt het gebruik van de formuleringen 500 mg en 1000 mg aanbevolen.

Een dosering tot 2 g driemaal daags bij volwassenen en adolescenten en een dosis tot 40 mg/kg driemaal daags bij kinderen kan in het bijzonder geschikt zijn bij de behandeling van bepaalde typen infecties, zoals infecties veroorzaakt door minder gevoelige bacteriële species (bijv. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* of *Acinetobacter* spp.) of zeer ernstige infecties.

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

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

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

#### Wijze van toediening

Meropenem Hikma wordt gewoonlijk toegediend als intraveneuze infusie over ongeveer 15-30 minuten (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6).

Als alternatief kunnen doseringen tot 1 g worden toegediend als een intraveneuze bolusinjectie over ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 2 g aan volwassenen als een intraveneuze bolusinjectie.

#### Nierinsufficiëntie

Bij volwassenen en adolescenten met een creatinineklaring lager dan 51 ml/min moet de dosis worden aangepast volgens onderstaand schema. Er zijn beperkte gegevens ter ondersteuning van de toepassing van deze dosisaanpassingen voor een eenheidsdosis van 2 g.

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering (gebaseerd op een "eenheidsdosering" van 500 mg of 1 g of 2 g, zie bovenstaande tabel)	Frequentie
----------------------------	---	------------

26-50	1 eenheidsdosis	elke 12 uur
10-25	een halve eenheidsdosis	elke 12 uur
<10	een halve eenheidsdosis	elke 24 uur

Meropenem Hikma wordt geklaard door hemodialyse en hemofiltratie. De vereiste dosis dient te worden toegediend na beëindiging van de hemodialysecyclus.

Er zijn geen vastgestelde doseringsaanbevelingen voor peritoneale dialysepatiënten.

#### Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### Dosis bij oudere patiënten

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten met een normale nierfunctie of creatinineklaringswaarden boven 50 ml/min.

#### Pediatrische populatie

##### Kinderen jonger dan 3 maanden

De werkzaamheid en veiligheid van Meropenem Hikma bij kinderen jonger dan 3 maanden zijn niet vastgesteld en het optimale doseringsschema is niet bekend. De beperkte farmacokinetische gegevens geven echter aan dat 20 mg/kg elke 8 uur een geschikt doseringsschema kan zijn (zie rubriek 5.2).

##### Kinderen vanaf 3 maanden tot 11 jaar oud en tot 50 kg lichaamsgewicht

De aanbevolen doseringsschema's zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Infectie	Elke 8 uur toe te dienen dosis
Ernstige pneumonie, waaronder ziekenhuis en ventilatie-geassocieerde pneumonie	10 of 20 mg/kg
Bronchopulmonale 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 de huid en weke delen	10 of 20 mg/kg
Acute bacteriële meningitis	40 mg/kg
Behandeling van patiënten met febriele neutropenie	20 mg/kg

##### *Kinderen met een lichaamsgewicht boven 50 kg*

Aan deze kinderen moet de dosering voor volwassenen worden toegediend.

Er is geen ervaring bij kinderen met nierinsufficiëntie.

#### Wijze van toediening

Meropenem Hikma wordt gewoonlijk toegediend als intraveneuze infusie, gedurende ongeveer 15-30 minuten (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6). Als alternatief kunnen Meropenem Hikma doseringen tot 20 mg/kg worden toegediend als intraveneuze bolus, gedurende ongeveer 5 minuten. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 40 mg/kg aan kinderen als intraveneuze bolusinjectie.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Overgevoeligheid voor andere carbapenem-antibiotica.

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere bètalactam-antibiotica (bijv. penicillines of cefalosporines).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij het maken van de keuze om een individuele patiënt met meropenem te behandelen, dient rekening te worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een carbapenem-antibioticum, gebaseerd op factoren zoals ernst van de infectie, de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibiotica en het risico op het selecteren van carbapenem-resistente bacteriën.

*Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Acinetobacter* spp. resistentie

Resistentie voor penem-antibiotica van *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. varieert binnen Europa. Voorschrijvers worden geadviseerd om de lokale prevalentie van resistentie van deze bacteriën voor penem-antibiotica in acht te nemen.

Overgevoeligheidsreacties

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

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

Als zich een ernstige allergische reactie voordoet, moet het gebruik van het geneesmiddel gestopt worden en moeten gepaste maatregelen getroffen worden.

Ernstige cutane bijwerkingen ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR), zoals Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms', DRESS), erythema multiforme (EM) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) werden 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.

Colitis geassocieerd met antibiotica

Met antibiotica samenhangende colitis en pseudomembraneuze colitis zijn bij nagenoeg alle antibacteriële middelen, waaronder meropenem, gemeld en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het bij patiënten die zich tijdens of na toediening van meropenem aandienen met diarree, belangrijk deze diagnose in overweging te nemen (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling met meropenem en toediening van specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Convulsies

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

Controle leverfunctie

De leverfunctie dient nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens behandeling met meropenem vanwege het risico op hepatotoxiciteit (leverfunctiestoornis met cholestase en cytolyse) (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met een leveraandoening: bij patiënten met bestaande leverfunctiestoornissen dient de leverfunctie gecontroleerd te worden tijdens behandeling met meropenem. De dosis hoeft niet aangepast worden (zie rubriek 4.2).

Directe antiglobuline test (Coombs-test) seroconversie

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

Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide

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

Meropenem Hikma bevat natrium.

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

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

Er zijn geen specifieke interactiestudies met geneesmiddelen uitgevoerd, behalve met probenecide.

Er is competitie tussen meropenem en probenecide bij de actieve tubulaire secretie waardoor probenecide de renale uitscheiding van meropenem remt met als gevolg een verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd en de plasmaconcentratie van meropenem. Voorzichtigheid is vereist wanneer probenecide tegelijk met meropenem wordt toegediend.

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

Bij gelijktijdige toediening van carbapenemverbindingen zijn verlagingen van de bloedspiegels van valproïnezuur gemeld die resulteerden in een afname van valproïnezuurspiegels van 60-100% in ongeveer twee dagen. Vanwege de snelheid waarmee deze afname optreedt en de omvang ervan wordt gelijktijdige toediening van valproïnezuur/natriumvalproaat/valpromide en carbapenemverbindingen niet beheersbaar geacht, en dient deze combinatie daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van antibiotica en warfarine kan de anticoagulerende effecten ervan versterken.

Er zijn veel gevallen gemeld van toename van de anticoagulerende effecten van oraal toegediende anticoagulantia, waaronder warfarine, bij patiënten die tegelijk antibiotica kregen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene conditie van de patiënt, waardoor de bijdrage van het antibioticum aan de toename van de INR (internationaal genormaliseerde ratio) moeilijk te beoordelen is. Aanbevolen wordt om de INR regelmatig te controleren tijdens en kort na de gelijktijdige toediening van antibiotica en een oraal anticoagulans.

Pediatrische 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.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van meropenem te vermijden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Er is gerapporteerd dat kleine hoeveelheden meropenem worden uitgescheiden in de moedermelk. Meropenem mag niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de baby.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden of het bedienen van machines dient echter rekening te worden gehouden met het feit dat hoofdpijn, paresthesie en convulsies werden gemeld bij gebruik van meropenem.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een overzicht van 4872 patiënten met 5.026 gevallen van blootstelling aan behandeling met meropenem, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen gerelateerd aan meropenem diarree (2,3%), huiduitslag (1,4%), misselijkheid/braken (1,4%) en ontsteking op de toedieningsplaats (1,1%). De vaakst gemelde bijwerkingen in verband met meropenem op laboratoriumtests waren trombocytose (1,6%) en gestegen leverenzymen (1,5-4,3%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De in de onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen gerangschikt volgens orgaansysteem en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1**

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	orale en vaginale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak Soms	trombocytemie eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	angio-oedeem, anafylaxie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Psychische stoornissen	Zelden	delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms Zelden	hoofdpijn paresthesie convulsies (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak Soms	diarree, braken, misselijkheid, buikpijn colitis geassocieerd met antibiotica (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Vaak Soms	verhoogde transaminasen, verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed verhoogd bilirubine in het bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms  Niet bekend	huiduitslag, pruritus urticaria, toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme (zie rubriek 4.4) geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms	ontsteking, pijn tromboflebitis, pijn op de toedieningsplaats

#### Pediatische patiënten

Meropenem Hikma is geregistreerd voor gebruik bij kinderen ouder dan 3 maanden. Er zijn geen gegevens van een verhoogd risico op bijwerkingen bij kinderen gebaseerd op de beperkte beschikbare gegevens. Alle ontvangen rapporteringen waren consistent met de voorvallen waargenomen bij de volwassen populatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Relatieve overdosering kan zich voordoen bij patiënten met nierinsufficiëntie indien de dosis niet is aangepast zoals beschreven in rubriek 4.2. Beperkte ervaring tijdens de periode na het in de handel brengen laat zien dat bijwerkingen, indien deze optreden na een overdosis,

consistent zijn met het bijwerkingenprofiel zoals beschreven in rubriek 4.8, en dat deze in het algemeen mild van ernst zijn en verdwijnen na het stoppen van de behandeling of na dosisverlaging. Symptomatische behandelingen dienen te worden overwogen.

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

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 penicillinebindende eiwitten (PBP's).

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Net als met andere bèta-lactam-antibiotica, is gebleken 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. Dit doel is niet klinisch vastgesteld.

#### Resistentiemechanismen

Bacteriële resistentie tegen meropenem kan het resultaat zijn van: (1) verminderde permeabiliteit van de buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën (door een verminderde productie van porinen); (2) verlaagde affiniteit voor de doel-PBP's; (3) verhoogde expressie van effluxpompcomponenten; en (4) productie van bèta-lactamasen die carbapenems kunnen hydrolyseren.

Gelocaliseerde clusters van infecties met carbapenem-resistente bacteriën zijn in de Europese Unie gemeld.

Er is geen "target-based" kruisresistentie tussen meropenem en stoffen uit de klassen der chinolonen, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclinen. Bacteriën kunnen echter resistentie tegen meer dan één klasse antibacteriële middelen vertonen als het betrokken mechanisme impermeabiliteit en/of een of meerdere effluxpompen omvat.

#### Breekpunten

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

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

Organisme	Gevoeligheid (S) (mg/l)	Resistentie (R) (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (andere indicaties dan meningitis)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Enterobacterales</i> (meningitis)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Pseudomonas</i> spp. (andere indicaties dan meningitis)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Pseudomonas</i> spp. (meningitis)	$\leq 2$	$> 2$
<i>Acinetobacter</i> spp. (andere indicaties dan meningitis)	$\leq 2$	$> 8$
<i>Acinetobacter</i> spp. (meningitis)	$\leq 2$	$> 2$



<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	noot 1	noot 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (andere indicaties dan meningitis)	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitis)	≤ 0,25	≤ 0,25
<i>Viridans</i> group <i>streptococci</i> <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</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>	≤ 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. anthracis</i>	≤ 0,25	> 0,25
Niet-soortgerelateerde breekpunten	≤ 2	> 8

<sup>1</sup>De gevoeligheid van *Streptococcus* van de groepen A, B, C en G voor carbapenems wordt afgeleid uit de benzylpenicilline-gevoeligheid.

<sup>2</sup>Gevoeligheid van stafylokokken voor carbapenems wordt afgeleid uit de gevoeligheid voor cefoxitine.

<sup>3</sup>Niet-gevoelige isolaten komen zelden voor of zijn nog niet gemeld. De identificatie en het resultaat van de antimicrobiële-gevoeligheidstest van een dergelijk isolaat moeten worden bevestigd en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden gestuurd.

<sup>4</sup>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 geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie van dien aard is dat het nut van het middel tegen ten minste bepaalde soorten infecties twijfelachtig is.

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

Algemeen gevoelige soorten

Gram-positieve aëroben

*Enterococcus faecalis*<sup>§</sup>

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

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

*Streptococcus agalactiae* (Groep B)

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

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Groep A)

Gram-negatieve aëroben

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Neisseria meningitidis*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia marcescens*

Gram-positieve anaëroben

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

Gram-negatieve anaëroben

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

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

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 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.

Kwade droes en melioidosis: Gebruik van meropenem bij mensen is gebaseerd op gevoeligheidsdata van *in vitro* *B. mallei* en *B. pseudomallei* en op beperkte gegevens bij mensen. De behandelende arts moet de nationale en/of internationale consensus documenten raadplegen betreffende de behandeling van kwade droes en melioidosis.

## 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 per infuus toegediend over 30 minuten geven gemiddelde  $C_{\max}$ -waarden van respectievelijk ongeveer 23, 49 en 115  $\mu\text{g/ml}$ , met overeenkomende AUC-waarden van 39,3, 62,3 en 153  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ . Na infusie over 5 minuten van 500 en 1000 mg doseringen bedragen de  $C_{\max}$ -waarden respectievelijk 52 en 112  $\mu\text{g/ml}$ . 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 toegediend 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 minuten. Het is aangetoond dat meropenem goed doordringt in de verschillende lichaamsvloeistoffen en -weefsels: inclusief de longen, bronchussecretie, gal, cerebrospinaalvocht, gynaecologische weefsels, huid, bindweefselvliezen, spieren en peritoneale exsudaten.

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

Meropenem wordt voornamelijk ongewijzigd door de nieren uitgescheiden; ongeveer 70% (50-75%) van de dosis wordt binnen 12 uur ongewijzigd geëlimineerd. Nog eens 28% wordt teruggevonden in de vorm van de microbiologisch inactieve metaboliet. Fecale eliminatie vertegenwoordigt slechts ongeveer 2% van de dosis. De gemeten renale klaring en het effect van probenecide laten zien dat meropenem zowel filtratie als tubulaire secretie ondergaat.

#### Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie resulteert in hogere plasma-AUC-waarden en langere halfwaardetijden voor meropenem. De AUC steeg 2,4-maal bij patiënten met matige insufficiëntie ( $\text{CrCl}$  33-74 ml/min), vervijfvoudigde bij patiënten met ernstige insufficiëntie ( $\text{CrCl}$  4-23 ml/min) en vertienvoudigde bij hemodialysepatiënten ( $\text{CrCl}$  < 2 ml/min) in vergelijking tot gezonde personen ( $\text{CrCl}$  > 80 ml/min). De AUC van de microbiologisch inactieve metaboliet met geopende ring was eveneens aanzienlijk toegenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het wordt aanbevolen om de dosis aan te passen bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

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

#### Leverinsufficiëntie

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

#### Volwassenen

Farmacokinetische studies uitgevoerd met patiënten toonden geen significante farmacokinetische verschillen ten opzichte van gezonde personen met een gelijkwaardige nierfunctie. Een populatiemodel dat ontwikkeld werd uit gegevens van 79 patiënten met intra-

abdominale infectie of pneumonie toonde dat het centrale volume afhankelijk is van het gewicht, en dat de klaring afhankelijk is van creatinineklaring en leeftijd.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek na doseringen van 10, 20 en 40 mg/kg liet bij zuigelingen en kinderen met een infectie  $C_{max}$ -waarden zien die overeenkomen met deze bij volwassenen na doseringen van respectievelijk 500, 1000 en 2000 mg. Vergelijking liet consistente farmacokinetiek zien tussen de doseringen en halfwaardetijden die ongeveer gelijk waren aan die welke zijn waargenomen bij volwassenen, behalve voor de jongste proefpersonen (< 6 maanden  $t_{1/2}$  1,6 uur). De gemiddelde waarden van de meropenemklaring waren 5,8 ml/min/kg (6-12 jaar), 6,2 ml/min/kg (2-5 jaar), 5,3 ml/min/kg (6-23 maanden) en 4,3 ml/min/kg (2-5 maanden). Ongeveer 60% van de dosis wordt als meropenem gedurende 12 uur via de urine uitgescheiden, met nog eens 12% als metaboliet. Concentraties meropenem in het cerebrospinaalvocht bij kinderen met meningitis zijn ongeveer 20% van de gelijktijdige plasmaspiegels, hoewel er echter significante inter-individuele variabiliteit bestaat.

De farmacokinetiek van meropenem bij pasgeborenen die een antimicrobiële behandeling nodig hadden, liet een grotere klaring zien bij pasgeborenen met hogere chronologische of zwangerschapsleeftijd, met een algeheel gemiddelde halfwaardetijd van 2,9 uur. Monte Carlo simulatie gebaseerd op een populatie-PK-model liet zien dat met een doseringsschema van 20 mg/kg elke 8 uur 60% T>MIC bereikt werd voor *P. aeruginosa* bij 95% van de vroeggeborenen en bij 91% van de voldragen 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. Dosisaanpassing bij ouderen is niet noodzakelijk, behalve in geval van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Meropenem wordt over het algemeen goed verdragen door het centrale zenuwstelsel. Er werden effecten gezien in acute toxiciteitstudies bij knaagdieren bij doses hoger dan 1000 mg/kg.

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

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

In een conventionele testbatterij werd geen bewijs van mutageniciteit gevonden, en evenmin bewijs van reproductietoxiciteit, waaronder teratogeniciteit, in 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**

Meropenem Hikma 2 g: watervrij natriumcarbonaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

*Na reconstitutie:*

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

Een oplossing voor bolusinjectie wordt bereid door het oplossen van het geneesmiddel in water voor injectie tot een uiteindelijke concentratie van 50 mg/ml. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van een bereide oplossing voor bolusinjectie is aangetoond gedurende 3 uur tot 25°C of gedurende 12 uur onder gekoelde condities (2-8°C).

Vanuit een microbiologisch oogpunt, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van het openen / de reconstitutie / de verdunning het risico van microbiologische besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen in gebruik bewaartijden en -omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het oplossen van het geneesmiddel in ofwel 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie ofwel 5% dextrose oplossing voor infusie tot een uiteindelijke concentratie van 1 tot 20 mg/ml. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van een bereide oplossing voor infusie met behulp van 0,9% natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 3 uur bij temperaturen tot 25°C of 24 uur onder gekoelde condities (2-8°C). Vanuit een microbiologisch oogpunt, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van het openen / de reconstitutie / de verdunning het risico van microbiologische besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen in gebruik bewaartijden en- omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Gereconstitueerde oplossing van Meropenem Hikma in 5% glucose (dextrose) oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt, d.w.z. binnen één uur na reconstitutie.

De samengestelde oplossingen mogen niet worden ingevroren.

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

Bewaren beneden 30°C.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

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

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

Meropenem Hikma 2 g

2696 mg poeder in een 50 ml kleurloos type I glazen injectieflacon met een broombutyl rubberen stop en een aluminium flip-off dop.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 1 of 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 gebruik als intraveneuze bolusinjectie moet gereconstitueerd worden met steriel water voor injectie.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar ter ondersteuning van de toediening van een dosis van 2 g aan volwassenen als een intraveneuze bolusinjectie (zie rubriek 4.2).

### **Infusie**

Voor intraveneuze infusie mogen meropenem injectieflacons rechtstreeks worden gereconstitueerd met 0,9% natrium chloride of 5% glucose oplossingen voor infusie.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De gereconstitueerde oplossing moet kleurloos tot lichtgeel zijn.

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

De oplossing moet voor gebruik geschud worden.

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**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n°8, 8A e 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

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

RVG 127453

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

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