

MeroneM IV

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MeroneM IV 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

MeroneM IV 1 g

Chaque flacon contient du méropénème trihydraté, équivalent à 1 g de méropénème anhydre.

Excipient à effet notoire:

Chaque flacon de 1 g contient 208 mg de carbonate de sodium équivalent approximativement à 4 mEq de sodium (environ 90 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Poudre blanche à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Meropenem est indiqué chez l'adulte et l'enfant de 3 mois et plus dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1):

- Pneumonies sévères, y compris pneumonies associées à l'hôpital et à la ventilation
- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose
- Infections des voies urinaires compliquées
- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections intra- et post-partum
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Méningites bactériennes aiguës

Meropenem peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Traitement des patients avec une bactériémie se produisant en association, ou étant suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Des recommandations générales sur les doses à administrer sont mentionnées dans les tableaux ci-dessous.

La dose de méropénème à administrer et la durée du traitement doivent tenir compte du type et de la sévérité de l'infection à traiter, ainsi que de la réponse clinique.

Des doses allant jusqu'à 2 g trois fois par jour chez l'adulte et l'adolescent, de même que des doses allant jusqu'à 40 mg/kg trois fois par jour chez l'enfant, peuvent être particulièrement adaptées au traitement de certains types d'infections comme des infections dues à des espèces bactériennes moins sensibles (ex *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp) ou des infections très sévères.

Pour le traitement de patients avec une insuffisance rénale, le choix de la dose à administrer nécessite des considérations additionnelles (voir ci-dessous).

Adultes et adolescents

Infections	Dose à administrer toutes les 8 heures
Pneumonies sévères, y compris pneumonies associées à l'hôpital et à la ventilation	500 mg ou 1 g
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose	2 g
Infections des voies urinaires compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra- et post-partum	500 mg ou 1 g
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg ou 1 g
Méningites bactériennes aiguës	2 g
Traitement des patients neutropéniques fébriles	1 g

Le méropénème est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.6).

Il est également possible d'administrer des doses allant jusqu'à 1 g sous forme d'injection en bolus intraveineux en 5 minutes environ. On dispose de données limitées en termes de sécurité d'emploi sur l'administration sous forme d'injection en bolus intraveineux d'une dose de 2 g chez l'adulte.

Insuffisance rénale

La dose à administrer doit être ajustée chez l'adulte et l'adolescent lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 51 ml/min, comme mentionné ci-dessous. Lorsque la dose unitaire est de 2 g, les données disponibles pour soutenir ces ajustements posologiques sont limitées.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose (établie à partir d'une fourchette de doses unitaires de 500 mg, 1 g ou 2 g, voir tableau ci-dessus)	Fréquence
26-50	une dose unitaire	toutes les 12 heures
10-25	moitié d'une dose unitaire	toutes les 12 heures
<10	moitié d'une dose unitaire	toutes les 24 heures

Le méropénème est éliminé par hémodialyse et hémofiltration. La dose requise doit être administrée après la fin de la séance d'hémodialyse.

Il n'y a pas de recommandations posologiques pour les patients sous dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Posologie chez les patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le patient âgé dont la fonction rénale est normale ou dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min.

Population pédiatrique

Enfants de moins de 3 mois

La sécurité et l'efficacité du méropénème n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 mois, et aucun schéma posologique optimal n'a été établi. Cependant, des données pharmacocinétiques limitées suggèrent que le schéma de 20 mg/kg toutes les 8 heures peut être approprié (voir rubrique 5.2).

Enfants de 3 mois à 11 ans et pesant jusqu'à 50 kg

Les doses recommandées sont indiquées dans le tableau ci-dessous:

Infections	Dose à administrer toutes les 8 heures
Pneumonies sévères, y compris pneumonies associées à l'hôpital et à la ventilation	10 ou 20 mg/kg
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose	40 mg/kg
Infections des voies urinaires compliquées	10 ou 20 mg/kg
Infections intra-abdominales compliquées	10 ou 20 mg/kg
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	10 ou 20 mg/kg
Méningites bactériennes aiguës	40 mg/kg
Traitement des patients neutropéniques fébriles	20 mg/kg

Enfants pesant plus de 50 kg

Administrer la posologie recommandée pour l'adulte.

Aucune expérience n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Le méropénème est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.6). Il est également possible d'administrer des doses de méropénème allant jusqu'à 20 mg/kg sous forme de bolus intraveineux en 5 minutes environ. On dispose de

données limitées en termes de sécurité d'emploi sur l'administration sous forme d'injection en bolus intraveineux d'une dose de 40 mg/kg chez l'enfant.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité à tout autre agent antibactérien du groupe des carbapénèmes
- Hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêtalactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le choix du méropénème pour traiter un patient doit répondre à la nécessité d'utiliser un carbapénème, en prenant en compte des critères comme la sévérité de l'infection, la prévalence de la résistance à d'autres agents antibactériens disponibles, et le risque de sélectionner une bactérie résistante aux carbapénèmes.

Résistance à *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* spp

La résistance aux pénèmes d'*Enterobacteriaceae*, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter* spp varie à travers l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en compte la prévalence locale de la résistance de ces bactéries aux pénèmes.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec tous les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Les patients présentant un antécédent d'hypersensibilité aux antibiotiques du groupe des carbapénèmes, pénicillines ou autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, peuvent aussi être hypersensibles au méropénème. Avant de débiter un traitement par le méropénème, un interrogatoire attentif doit rechercher des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

En cas de réaction allergique grave, le traitement doit être interrompu et des mesures adaptées doivent être mises en place.

Des effets indésirables cutanés sévères ('severe cutaneous adverse reactions', SCAR), tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (SL), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms', DRESS), l'érythème polymorphe (EP) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportés chez des patients recevant du méropénème (voir rubrique 4.8). Si des signes ou symptômes évocateurs de ces effets apparaissent, le traitement par méropénème doit être immédiatement suspendu et un autre traitement doit être envisagé.

Avec d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des cas de réactions d'hypersensibilité ayant évolué vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde) ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation de méropénème. Si des signes ou des symptômes de rhabdomyolyse sont observés, l'administration de méropénème doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI, Drug Induced Liver Injury)

Une attention particulière doit être portée à la surveillance de la fonction hépatique lors du traitement par le méropénème en raison du risque de DILI (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'une DILI sévère, l'arrêt du traitement doit être envisagé selon ce qui est cliniquement approprié. Le méropénème doit être réintroduit uniquement s'il est estimé essentiel au traitement.

Utilisation chez les patients présentant une pathologie hépatique: chez les patients ayant des troubles hépatiques préexistants, il convient de surveiller leur fonction hépatique pendant le traitement par le méropénème. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Colites associées aux antibiotiques

Des colites pseudomembraneuses et des colites associées aux antibiotiques ont été rapportées avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris le méropénème, et la sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à celle mettant en jeu le pronostic vital. Par conséquent, ce diagnostic doit être envisagé chez des patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de méropénème (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement avec le méropénème et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile*, doivent être envisagés. Des médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été peu fréquemment rapportées lors du traitement par les carbapénèmes, y compris le méropénème (voir rubrique 4.8).

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs)

Le test de Coombs direct ou indirect peut donner un résultat positif pendant le traitement avec le méropénème.

Utilisation concomitante d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide

L'utilisation concomitante de méropénème et d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Meropenem contient du sodium.

Meropenem 1 g: ce médicament contient 90 mg de sodium par flacon de 1 g, ce qui équivaut à 4,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec d'autres substances que le probénécide. Le probénécide entre en compétition avec le méropénème au niveau de la sécrétion tubulaire active et inhibe de ce fait l'excrétion rénale du méropénème, ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique du méropénème. Une attention particulière est requise si le probénécide est co-administré avec le méropénème.

L'effet potentiel du méropénème sur la liaison aux protéines ou sur le métabolisme d'autres médicaments n'a pas été étudié. Toutefois, cette liaison est suffisamment faible pour qu'aucune interaction ne soit attendue avec d'autres composés en rapport avec ce mécanisme.

Des diminutions de taux sanguins d'acide valproïque ont été rapportées au cours d'une co-administration avec des carbapénèmes, aboutissant à une diminution de 60-100 % des taux d'acide valproïque en environ deux jours. En raison de la survenue rapide et l'importance de cette diminution, l'association d'acide valproïque/valproate sodique/valpromide aux carbapénèmes n'est pas gérable en pratique clinique et par conséquent, la co-administration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée d'antibiotiques et de warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation de l'activité d'anticoagulants oraux tels la warfarine a été mise en évidence chez un grand nombre de patients recevant concomitamment des antibiotiques. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, ce qui rend la part de l'antibiotique dans l'augmentation de l'INR (international normalised ratio) difficile à évaluer. Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée d'un antibiotique et d'un anticoagulant oral.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données concernant l'utilisation de méropénème chez les femmes enceintes.

Des études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de méropénème pendant la grossesse.

Allaitement

Il a été rapporté que de petites quantités de méropénème sont excrétées dans le lait maternel humain. Le méropénème ne doit pas être utilisé par des femmes allaitantes à moins que le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le bébé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines, il convient de prendre en compte que des maux de tête, une paresthésie et des convulsions ont été rapportés avec le méropénème.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez 4872 patients ayant eu 5026 expositions au méropénème, les effets indésirables liés au méropénème les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (2,3 %), des éruptions cutanées (1,4 %), des nausées/vomissements (1,4 %) et une inflammation au site d'injection (1,1 %). Concernant les tests de laboratoire, les effets indésirables liés au méropénème les plus fréquemment rapportés sont la thrombocytose (1,6 %) et l'augmentation des enzymes hépatiques (1,5-4,3 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare (de $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement
Infections et infestations	Peu fréquent	Candidose orale et vaginale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocythémie
	Peu fréquent	Agranulocytose, anémie hémolytique, thrombocytopenie, neutropénie, leucopénie, éosinophilie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Anaphylaxie (voir rubriques 4.3 et 4.4), œdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Rare	Délire
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Paresthésies
	Rare	Convulsions (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, nausées
	Peu fréquent	Colite associée aux antibiotiques (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation des concentrations sériques de transaminases, de phosphatases alcalines, de déshydrogénases lactiques
	Peu fréquent	Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI, Drug Induced Liver Injury)*, augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption, prurit
	Peu fréquent	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe (voir rubrique 4.4), urticaire
	Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4) Rhabdomyolyse
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Inflammation, douleur
	Peu fréquent	Thrombophlébite, douleur au site d'injection

* DILI y compris hépatite et insuffisance hépatique.

Description des effets indésirables sélectionnés

Syndrome de Kounis

Un syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique (syndrome de Kounis) a été rapporté avec d'autres antibiotiques bêta-lactamines (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Merone est enregistré chez les enfants de plus de 3 mois. Il n'y a pas d'évidence d'un risque augmenté de réaction indésirable chez les enfants,

sur base des données limitées disponibles. Tous les rapports reçus sont consistants avec les événements observés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage relatif est possible chez les patients atteints d'insuffisance rénale si la posologie n'est pas ajustée comme décrit dans la rubrique 4.2. Une expérience limitée depuis la commercialisation indique que si des effets indésirables surviennent à la suite d'un surdosage, ils concordent avec le profil d'effets indésirables décrit à la rubrique 4.8, sont généralement d'intensité légère et disparaissent à l'arrêt du traitement ou lors d'une diminution de dose. Des traitements symptomatiques doivent être envisagés.

Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, l'élimination rénale sera rapide.

L'hémodialyse supprimera le méropénème et son métabolite.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, carbapénèmes, code ATC: J01DH02.

Mécanisme d'action

Le méropénème exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne des bactéries à Gram positif et à Gram négatif après fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Comme pour les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, le temps durant lequel les concentrations du méropénème dépasse la CMI (T>CMI) est le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité. Dans les modèles précliniques, le méropénème a montré une activité lorsque les concentrations plasmatiques étaient supérieures à la CMI des bactéries pour approximativement 40 % de l'intervalle d'administration. Cet objectif n'a pas été démontré cliniquement.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne au méropénème peut résulter: (1) d'une diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (en raison d'une diminution de la production de porines) (2) d'une diminution de l'affinité pour les PLP cibles (3) d'une augmentation de l'expression des composants de la pompe à efflux, et (4) d'une production de bêta-lactamases qui peuvent hydrolyser les carbapénèmes.

Des foyers localisés d'infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes ont été rapportés dans l'Union Européenne.

Il n'existe pas de résistance croisée entre le méropénème et les antibiotiques de la famille des quinolones, aminosides, macrolides et tétracyclines. Cependant, certaines bactéries peuvent présenter une résistance à plus d'une classe d'antibactériens lorsque le mécanisme impliqué inclut une imperméabilité et/ou une ou plusieurs pompes à efflux.

Concentrations critiques

Les critères d'interprétation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pour le méropénème et sont énumérés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Le tableau suivant listant les pathogènes a été établi à partir de l'expérience clinique et des recommandations thérapeutiques.

Espèces habituellement sensibles

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méticilline)[£]

Staphylococcus spp (souches sensibles à la méticilline) y compris *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Groupe B)

Groupe de *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* et *S. intermedius*)

Streptococcus pneumonia

Streptococcus pyogenes (Groupe A)

Aérobies à Gram négatif

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

Anaérobies à Gram positif

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus spp (incluant *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaérobies à Gram négatif

Bacteroides caccae

Groupe des *Bacteroides fragilis*

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Espèces inconstamment sensibles

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium^{§†}

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter spp

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Espèces naturellement résistantes

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp

Autres micro-organismes

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Espèces présentant une sensibilité naturellement intermédiaire

£ Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants au méropénème

† Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE.

Morve et mélioïdose: l'utilisation du méropénème chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in vitro* pour *B. mallei* et *B. pseudomallei* et sur des données limitées chez l'homme. Le médecin traitant devra se référer aux documents de consensus national et/ou international concernant le traitement de la morve et de la mélioïdose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 1 heure; le volume moyen de distribution est d'environ 0,25 l/kg (11-27 l) et la clairance moyenne est de 287 ml/min à 250 mg, diminuant à 205 ml/min à 2 g. Des doses de 500, 1 000 et 2 000 mg perfusées en 30 minutes donnent des valeurs de C_{max} moyennes d'environ 23, 49 et 115 µg/ml respectivement; les valeurs d'ASC correspondantes ont été de 39,3; 62,3 et 153 µg.h/ml. Après perfusion pendant 5 minutes, les valeurs de C_{max} sont de 52 et 112 µg/ml après administration de doses de 500 et 1 000 mg, respectivement. Lorsque plusieurs doses sont administrées à 8 heures d'intervalle à des sujets dont la fonction rénale est normale, il n'y a pas d'accumulation du méropénème.

Une étude portant sur 12 patients auxquels ont été administrés 1 000 mg de méropénème toutes les 8 heures après une intervention chirurgicale pour infections intra-abdominales a montré que la C_{max} et la demi-vie étaient comparables à celles observées chez les sujets normaux, mais que le volume de distribution était plus important (27 l).

Distribution

La liaison moyenne du méropénème aux protéines plasmatiques a été d'environ 2 % et était indépendante de la concentration. Après administration rapide (5 minutes ou moins), la pharmacocinétique est bi-exponentielle mais ceci est moins net après une perfusion de 30 minutes. Il a été montré que le méropénème pénètre bien dans plusieurs liquides et tissus de l'organisme, notamment les poumons, les sécrétions bronchiques, la bile, le liquide céphalorachidien, les tissus gynécologiques, la peau, les fascia, les muscles et les exsudats péritonéaux.

Biotransformation

Le méropénème est métabolisé par hydrolyse du noyau bêta-lactame générant un métabolite inactif sur le plan microbiologique. *In vitro*, le méropénème est moins sensible à l'hydrolyse par la déshydropeptidase-I (DHP-I) humaine comparé à l'imipénème et il n'est donc pas nécessaire de co-administrer un inhibiteur de la DHP-I.

Élimination

Le méropénème est principalement excrété sous forme inchangée par les reins; environ 70 % (50 – 75 %) de la dose est excrété sous forme inchangée en 12 heures. Vingt-huit pour cent (28 %) supplémentaires ont été retrouvés sous la forme du métabolite microbiologiquement inactif. L'élimination fécale représente seulement environ 2 % de la dose. La clairance rénale mesurée et l'effet du probénécide montrent que le méropénème subit une filtration et une sécrétion tubulaire.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale aboutit à une élévation de l'ASC plasmatique et un allongement de la demi-vie du méropénème. L'ASC augmente de 2,4 chez les patients avec une insuffisance modérée (ClCr 33-74 ml/min), de 5 chez les patients avec une insuffisance sévère (ClCr 4-23 ml/min) et de 10 chez les patients sous hémodialyse (ClCr <2 ml/min) comparativement aux sujets sains (ClCr >80 ml/min). L'ASC du métabolite à noyau ouvert microbiologiquement inactif a aussi été considérablement augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (voir rubrique 4.2).

Le méropénème est éliminé par hémodialyse avec une clairance durant la séance d'hémodialyse d'environ 4 fois supérieure à celle des patients anuriques.

Insuffisance hépatique

Une étude chez des patients présentant une cirrhose alcoolique ne montre aucun effet de la pathologie hépatique sur la pharmacocinétique du méropénème après administration de doses répétées.

Patients adultes

A fonction rénale équivalente, les études de pharmacocinétique réalisées chez des patients n'ont montré aucune différence pharmacocinétique significative par rapport aux sujets sains. Un modèle de population développé à partir des données obtenues chez 79 patients atteints d'infection intra-abdominale ou de pneumonie a montré une dépendance du volume central vis-à-vis du poids et de la clairance vis-à-vis de la clairance de la créatinine et de l'âge.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique, chez les nourrissons et les enfants atteints d'infection, à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg, a montré des valeurs de C_{max} proches de celles observées chez les adultes après administration de doses de 500, 1 000 et 2 000 mg respectivement. La comparaison a montré une pharmacocinétique cohérente entre les doses et les demi-vies similaires à celles observées chez les adultes, chez tous les enfants sauf les sujets les plus jeunes (<6 mois: $t_{1/2}$ = 1,6 heures). Les valeurs moyennes de clairance du méropénème ont été de 5,8 ml/min/kg (6-12 ans), 6,2 ml/min/kg (2-5 ans), 5,3 ml/min/kg (6-23 mois) et 4,3 ml/min/kg (2-5 mois). Environ 60 % de la dose est excrété dans l'urine en 12 heures, sous forme de méropénème et 12 % est excrété sous forme du métabolite. Les concentrations de méropénème dans le LCR d'enfants atteints de méningite correspondent à environ 20 % des concentrations plasmatiques, mais on observe une variabilité interindividuelle significative.

La pharmacocinétique du méropénème chez les nouveau-nés nécessitant un traitement anti-infectieux a mis en évidence une clairance plus élevée chez les nouveau-nés plus âgés ou d'un âge gestationnel plus élevé, avec une demi-vie moyenne globale de 2,9 heures. Une simulation de Monte Carlo basée sur un modèle de pharmacocinétique de population a montré qu'un schéma de doses de 20 mg/kg toutes les 8 heures entraînait un T>CMI de 60 % pour *P. aeruginosa* chez 95 % des nouveau-nés prématurés et chez 91 % des nouveau-nés à terme.

Sujets âgés

Les études de pharmacocinétique réalisées chez des sujets âgés en bonne santé (65-80 ans) ont montré une diminution de la clairance plasmatique corrélée à une diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge et une diminution moins importante de la clairance non rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études réalisées sur l'animal montrent que les reins tolèrent bien le méropénème. Des études réalisées chez la souris et chez le chien montrent des lésions des tubules rénaux aux doses de 2 000 mg/kg et plus après une administration unique, et chez les singes à une dose de 500 mg/kg dans une étude de 7 jours.

Le méropénème est généralement bien toléré par le système nerveux central. Des effets ont été observés dans des études de toxicité aiguë chez les rongeurs à des doses supérieures à 1000 mg/kg.

La DL₅₀ du méropénème en IV chez les rongeurs est supérieure à 2000 mg/kg.

Au cours d'études de doses répétées de 6 mois, les effets observés sont mineurs, incluant une diminution des paramètres érythrocytaires chez les chiens.

Aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence dans les tests conventionnels de génotoxicité, les études de reprotoxicité n'ont montré aucun effet sur la reproduction et sur le développement du fœtus (tératogénicité) chez les rats jusqu'à une dose de 750 mg/kg et chez les singes jusqu'à 360 mg/kg.

Des études de toxicité juvénile ont montré un profil de tolérance similaire à celui des études conduites chez l'adulte. La formulation intraveineuse du méropénème est bien tolérée chez l'animal.

Le seul métabolite du méropénème a montré le même profil de toxicité que celui de la molécule mère au cours des études menées sur l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

MeroneM 1 g: carbonate de sodium anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après reconstitution:

Administration d'injection intraveineuse par bolus

Une solution pour une injection par bolus est préparée en diluant le produit dans de l'eau pour préparation injectable pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml. La stabilité chimique et physique d'utilisation d'une solution préparée pour une injection par bolus a été démontrée pendant 3 heures jusqu'à 25°C ou 12 heures sous conditions réfrigérées (2-8°C).

D'un point de vue microbiologique, à moins que l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de stockage sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Administration par perfusion intraveineuse

Une solution pour perfusion est préparée en diluant le produit dans soit une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion, soit une solution de dextrose à 5 % pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 1 à 20 mg /ml. La stabilité chimique et physique d'utilisation d'une solution préparée pour perfusion en utilisant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion a été démontrée pendant 3 heures jusqu'à 25°C ou 24 heures sous conditions réfrigérées (2-8°C).

D'un point de vue microbiologique, à moins que l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de stockage sont de la responsabilité de l'utilisateur.

La solution reconstituée du produit dans une solution de dextrose à 5 % doit être utilisée immédiatement.

Les solutions reconstituées ne doivent pas être congelées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler la solution reconstituée.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Meronem 1 g:

1348 mg de poudre dans un flacon en verre de type 1 de 30 ml avec un bouchon (en caoutchouc halobutylique gris et serti avec une capsule en aluminium).

Le médicament est fourni dans des boîtes contenant 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Injection

Le méropénème pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparation injectable.

Perfusion

Pour une perfusion intraveineuse, les flacons de méropénème peuvent être directement reconstitués avec du chlorure de sodium à 0,9 % ou des solutions de dextrose à 5 % pour perfusion.

Chaque flacon est à usage unique.

Utiliser des techniques aseptiques standard pour la préparation et l'administration de la solution.

Agiter la solution avant emploi.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Meronem IV 1 g: BE173101 ; LU 2006089011

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 05 février 1996

Date de dernier renouvellement: 09 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2025

25G20