

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MERONIA® 500 IV

Méropénem

1.1 **Dosage** 500 mg

1.2 **Forme pharmaceutique** Poudre pour solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de méropénem sous forme de méropénem trihydraté.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 104 mg de carbonate de sodium équivalent
approximativement à 2 mEq de sodium (environ 45 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. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Meronia 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

Meronia 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

La dose de méropénem 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 2000 mg 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.

Adultes et adolescents

Infection	"Dose unitaire" à administrer toutes les 8 heures
Pneumonies sévères, y compris pneumonies associées à l'hôpital et à la ventilation	500 mg ou 1000 mg
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose	2000 mg
Infections des voies urinaires compliquées	500 mg ou 1000 mg
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg ou 1000 mg
Infections intra- et post-partum	500 mg ou 1000 mg
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg ou 1000 mg
Méningites bactériennes aiguës	2000 mg
Traitement des patients neutropéniques fébriles	1000 mg

- 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 2000 mg 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.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose basée sur la 'dose unitaire' du tableau en-dessus	Fréquence
26 – 50	Une dose unitaire entière	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

- Lorsque la dose unitaire est de 2000 mg, les données disponibles pour soutenir ces ajustements posologiques sont limitées.
- Le méropénem 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.

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 pédiatriqueEnfants de moins de 3 mois

La sécurité et l'efficacité du méropénem 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.

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

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

Infection	"Dose unitaire" À administrer toutes les 8 heures
Pneumonies sévères, y compris pneumonies associées à l'hôpital et à la ventilation	10 or 20 mg/kg

Infection	“Dose unitaire” À administrer toutes les 8 heures
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose	40 mg/kg
Infections des voies urinaires compliquées	10 or 20 mg/kg
Infections intra-abdominales compliquées	10 or 20 mg/kg
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	10 or 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 méropénem est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes.
- Il est également possible d'administrer des doses allant jusqu'à 1000 mg ou 20 mg/kg 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 2000 mg chez l'adulte et 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 méropénem 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 bactérienne

Résistance à *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* spp varie. Les prescripteurs doivent prendre en compte la prévalence locale de la résistance de ces bactéries aux pénèmes.

Réactions d'hypersensibilité

- 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 méropénem. Avant de débiter un traitement par le méropénem, 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 méropénem. Si des signes ou symptômes évocateurs de ces effets apparaissent, le traitement par méropénem doit être immédiatement suspendu et un autre traitement doit être envisagé.

Colites associées aux antibiotiques

Des colites pseudomembraneuses et des colites associées aux antibiotiques ont été rapportées avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris le méropénem, 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 méropénem. L'arrêt du traitement avec le méropénem 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 méropénem.

Surveillance de la fonction hépatique

Une attention particulière doit être portée à la surveillance de la fonction hépatique lors du traitement par le méropénem en raison du risque de toxicité hépatique (dysfonctionnement hépatique avec cholestase et cytolyse).

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 méropénem. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

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 méropénem.

Valproïque/valproate de sodium/valpromide

L'utilisation concomitante de méropénem et d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide est déconseillée.

Sodium

Ce médicament contient 45 mg de sodium par flacon de Meronia 500 IV, soit 2,25% de la dose journalière maximale recommandé par l'OMS (2g) pour un adulte.

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

Probénécide

Le probénécide entre en compétition avec le méropénem au niveau de la sécrétion tubulaire active et inhibe de ce fait l'excrétion rénale du méropénem, ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique du méropénem. Une attention particulière est requise si le probénécide est coadministré avec le méropénem. L'effet potentiel du méropénem 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.

Acide valproïque

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.

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

Fertilité

Pas de données disponibles.

Grossesse

Il y a peu de données concernant l'utilisation de méropénem 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. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de méropénem pendant la grossesse.

Allaitement

Il a été rapporté que de petites quantités de méropénem sont excrétées dans le lait maternel humain. Le méropénem 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 méropénem.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez 4872 patients ayant eu 5026 expositions au méropénem, les effets indésirables liés au méropénem 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 méropénem les plus fréquemment rapportés sont la thrombocytose (1,6 %) et l'augmentation des enzymes hépatiques (1,5-4,3 %).

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec le méropénem sont définies comme suit :

- 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 disponible.

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	Éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Œdème de Quincke, anaphylaxie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Paresthésies
	Rare	convulsions
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales
	Peu fréquent	Colite associée aux antibiotiques
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation des concentrations sériques de transaminases, de phosphatases alcalines, de déshydrogénases lactiques
	Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption, prurit
	Peu fréquent	Urticaire, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
	Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement
		et symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée
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

Population pédiatrique

Méropénem est approuvé pour administration chez les enfants à partir de 3 mois. Il n'a pas été mise en évidence d'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables chez les enfants au vu des données limitées disponibles. Tous les cas rapportés étaient compatibles avec des événements observés chez les adultes.

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 méropénem et son métabolite.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le méropénem 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 méropénem dépasse la CMI ($T > CMI$) est le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité. Dans les modèles précliniques, le méropénem

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 méropénem peut résulter:

- 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),
- d'une diminution de l'affinité pour les PLP cibles,
- d'une augmentation de l'expression des composants de la pompe à efflux,
- 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 méropénem 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 concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques cliniques établies par l'EUCAST pour le méropénem (2013-02-11, v 3.1)

Organisme	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> groupes A, B, C et G	note (6)	note (6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	≤ 2	> 2
Groupe Viridans streptocoques (2)	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i> spp.	note (7)	note (7)
<i>Staphylococcus</i> spp.	note (3)	note (3)
<i>Haemophilus influenza</i> (1) (2) et <i>Moraxella catarrhalis</i> (2)	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> (2) (4)	≤ 0.25	> 0.25
Anaérobies à Gram positif excepté <i>Clostridium difficile</i>	≤ 2	> 8
Anaérobies à Gram négatif	≤ 2	> 8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0.25	> 0.25
Concentrations critiques non liées à l'espèce (5)	≤ 2	> 8

- (1) Les concentrations critiques de méropénem pour *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* en cas de méningite sont 0,25 mg/l (sensible) et 1 mg/l (Résistant).
- (2) Les isolats ayant des valeurs de CMI supérieures à la concentration critique sensible sont très rares ou n'ont pas été signalées à ce jour. Les tests d'identification et de sensibilité à l'antimicrobien sur ces isolats doivent être répétés et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. En l'absence de réponse clinique pour les isolats confirmés ayant des valeurs CMI supérieures à la concentration critique résistante actuelle, ces isolats doivent être considérés comme résistants.
- (3) La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est déduite de leur sensibilité à la céfoxitine.
- (4) Les concentrations critiques s'appliquent uniquement à la méningite.
- (5) Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes des distributions des CMI d'espèces spécifiques. Elles sont destinées uniquement à être utilisées pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique. Les concentrations critiques non liées à l'espèce sont basées sur les dosages suivants: les concentrations critiques établies par l'EUCAST s'appliquent comme dose la plus faible au méropénem 1000 mg administré par voie intraveineuse 3 fois par jour sur une période de 30 minutes. 2 g 3 fois par jour était pris en considération pour les infections sévères et dans la mise en place des concentrations critiques I/R.
- (6) La sensibilité au beta-lactame des groupes streptococcus beta-hémolytique A, B, C et G est déduite de la sensibilité des pénicillines.
- (7) Test de sensibilité non recommandé car l'espèce n'est pas une cible de ce médicament. Des isolats peuvent être rapportés comme R sans test préalable.

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	Aérobies à Gram négatif
<i>Enterococcus faecalis</i> (S)	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méticilline) (*)	<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Staphylococcus</i> species (souches sensibles à la méticilline) y compris	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B)	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Klebsiella oxytoca</i>

Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram négatif
Groupe de <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , and <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Groupe A)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaérobies à Gram positif	Anaérobies à Gram négatif
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> <i>Peptostreptococcus</i> species (y compris <i>P. micros</i> , <i>P. anaerobius</i> , <i>P. magnus</i>)	<i>Bacteroides caccae</i> Groupe des <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i>

Espèces inconstamment sensibles

Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram négatif
<i>Enterococcus faecium</i> (S) (R)	<i>Acinetobacter</i> spp <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Espèces naturellement résistantes

Autres micro-organismes	Aérobies à Gram négatif
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> species

(S) Espèces présentant une sensibilité naturellement intermédiaire

(*) Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants au méropénem

(R) Taux de résistance $\geq 50\%$ dans un ou plusieurs pays de l'UE.

Morve et mélioïdose: l'utilisation du méropénem 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 Cmax 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 Cmax 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 méropénem. Une étude portant sur 12 patients auxquels ont été administrés 1 000 mg de méropénem toutes les 8 heures après une intervention chirurgicale pour infections intra-abdominales a montré que la Cmax et la demi-vie étaient comparables à celles observées chez les sujets normaux, mais que le volume de distribution était plus important (27 I).

Distribution

La liaison moyenne du méropénem 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 méropénem 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 méropénem est métabolisé par hydrolyse du noyau bêta-lactame générant un métabolite inactif sur le plan microbiologique. In vitro, le méropénem 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 méropénem 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 méropénem 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 méropénem. 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 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. Le méropénem 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 méropénem 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 méropénem 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 méropénem et 12 % est excrété sous forme du métabolite. Les concentrations de méropénem 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 méropénem 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les études réalisées sur l'animal montrent que les reins tolèrent bien le méropénem.

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 méropénem 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.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbonate de sodium

6.2 Incompatibilités

Meronia 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 :

Chaque flacon est à usage unique. 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.

Il est recommandé d'utiliser des solutions fraîchement préparées de Meronia pour injection et perfusion IV.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Reconstitution : Agiter la solution avant l'emploi Ne pas congeler la solution reconstituée.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Meronia 500 IV : 674 mg de poudre correspondant à 500 mg de méropénem dans un flacon en verre transparent (type III) de 20 ml, fermé avec un bouchon de caoutchouc gris et scellé par une capsule en aluminium avec couverture flip-top en plastique (couleur mauve).
(Produit stérile)

Boîte contenant 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois et le reste de la solution doit être jeté.

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

Manipulation

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

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. Agiter la solution avant utilisation.

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.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

Uniquement sur ordonnance

8. FABRICANT

Anfarm Hellas S.A,
61st km. Nat. Rd. Athens, Lamia, Schimatari Viotias, 32009, Grèce

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

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Mars 2023