

PRESCRIBING INFORMATION

Meropenem for Injection USP

500 mg/vial and 1 g/vial (as meropenem trihydrate)

For intravenous use • Antibiotic

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	All Nonmedicinal Ingredients
For intravenous use	meropenem for injection, 500 mg, 1 g per vial (as meropenem trihydrate)	Sodium carbonate anhydrous

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Meropenem for Injection USP (meropenem) is indicated for treatment of the following infections when caused by susceptible strains of the designated micro-organisms:

Lower Respiratory Tract

Community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains only), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Haemophilus influenzae* (including β -lactamase-producing strains).

Nosocomial pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains only), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (non- β -lactamase-producing), *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Urinary Tract

Complicated urinary tract infections caused by *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*.

Intra-abdominal

Complicated intra-abdominal infections caused by *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaioabron*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* and *Streptococcus pyogenes*.

Gynecologic

Gynecologic infections caused by *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains only), *Staphylococcus epidermidis* (methicillin-susceptible strains only), *Escherichia coli*, *Prevotella bivia* and *Peptostreptococcus* species.

Pelvic inflammatory disease caused by *Staphylococcus epidermidis* (methicillin-susceptible strains only), *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* and *Prevotella bivia*.

NOTE: Meropenem has no activity against *Chlamydia trachomatis*. Additional antimicrobial coverage is required if this pathogen is expected.

Uncomplicated Skin and Skin Structure

Uncomplicated skin and skin structure infections caused by *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains only), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli*.

Complicated Skin and Skin Structure

Complicated skin and skin structure infections, except infected burns, due to *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Peptostreptococcus* species and *Bacteroides fragilis*.

Bacterial Meningitis

Bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (including β -lactamase-producing strains) and *Neisseria meningitidis*.

NOTE: There is limited adult efficacy data for meropenem in the treatment of bacterial meningitis. Support for the adult meningitis indication is largely provided by pediatric data.

Bacterial Septicemia

Bacterial septicemia caused by *Escherichia coli*.

Therapy with meropenem may be initiated on the basis of clinical judgement before results of sensitivity testing are available. Continuation of therapy should be re-evaluated on the basis of bacteriological findings and on the patient's clinical condition. Regular sensitivity testing is recommended when treating *Pseudomonas aeruginosa* infections.

Appropriate use of meropenem should be guided by local susceptibility data accumulated for key bacterial pathogens.

Localised clusters of infections due to carbapenem-resistant bacteria have been reported in some regions.

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Pediatrics (≥ 3 months of age)

The safety and effectiveness of meropenem in the pediatric population 3 months of age and older have been established. Meropenem is not recommended for use in infants under the age of 3 months (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

CONTRAINDICATIONS

Meropenem for Injection USP (meropenem) is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any component of this product or in patients who have demonstrated anaphylactic reactions to β -lactam antibiotics (see **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING**).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warning and Precautions

Hypersensitivity Reactions
SERIOUS AND OCCASIONALLY FATAL HYPERSENSITIVITY (ANAPHYLACTIC) REACTIONS HAVE BEEN REPORTED IN PATIENTS RECEIVING THERAPY WITH β -LACTAM ANTIBIOTICS, INCLUDING MEROPENEM. THESE REACTIONS ARE MORE LIKELY TO OCCUR IN INDIVIDUALS WITH A HISTORY OF SENSITIVITY TO MULTIPLE ALLERGENS (see **ADVERSE REACTIONS**).

THERE HAVE BEEN REPORTS OF INDIVIDUALS WITH A HISTORY OF PENICILLIN HYPERSENSITIVITY WHO HAVE EXPERIENCED SEVERE REACTIONS WHEN TREATED WITH ANOTHER β -LACTAM ANTIBIOTIC, BEFORE INITIATING THERAPY WITH MEROPENEM. CAREFUL INQUIRY SHOULD BE MADE CONCERNING PREVIOUS HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO PENICILLINS, CEPHALOSPORINS, OTHER β -LACTAM ANTIBIOTICS AND OTHER ALLERGENS. IF AN ALLERGIC REACTION TO MEROPENEM OCCURS, DISCONTINUE THE DRUG IMMEDIATELY. ANAPHYLACTIC REACTIONS REQUIRE IMMEDIATE TREATMENT WITH EPINEPHRINE, OXYGEN, INTRAVENOUS STEROIDS, ANTIHISTAMINES AND AIRWAY MANAGEMENT, INCLUDING INTUBATION, MAY BE REQUIRED.

Seizures

Meropenem, like all β -lactam antibiotics, has the potential to cause seizures. Diminished renal function and central nervous system lesions may increase the risk of seizures. When meropenem is indicated in patients with these risk factors, caution is advised. Convulsions have been observed in a temporal association with use of meropenem.

Valproic Acid Interaction

Case reports in the literature have shown that co-administration of carbapenems, including meropenem, to patients receiving valproic acid or divalproex sodium results in a reduction in valproic acid concentrations. The valproic acid concentrations may drop below the therapeutic range as a result of this interaction, therefore increasing the risk of breakthrough seizures. Increasing the dose of valproic acid or divalproex sodium is not recommended to overcome this interaction. The concomitant use of meropenem and valproic acid or divalproex sodium is generally not recommended. Antiepileptics other than carbapenems should be considered to treat infections in patients whose seizures are well controlled on valproic acid or divalproex sodium. If administration of meropenem is necessary, supplemental anti-convulsant therapy should be considered. The concomitant use of valproic acid/divalproex sodium and meropenem is not recommended (see **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions**).

General

As with other broad-spectrum antibiotics, prolonged use of meropenem may result in overgrowth of non-susceptible organisms. Repeated evaluation of the patient is essential. If superinfection does occur during therapy, appropriate measures should be taken.

No studies on the ability to drive and use machines have been performed. However when driving or operating machines, it should be taken into account that headache, paraesthesia, and convulsions have been reported for meropenem.

Meropenem should not be used to treat infections caused by methicillin resistant *Staphylococci*.

When treating infections known or suspected to be caused by *Pseudomonas aeruginosa*, higher doses are recommended based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and probability of target attainment simulation for susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* (MIC ≤ 2 μ g/mL) (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION AND MICROBIOLOGY**). Caution may be required in critically ill patients with known or suspected *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections.

Gastrointestinal

Clostridium difficile-associated disease

Clostridium difficile-associated disease (CDAD) has been reported with use of many antibacterial agents, including meropenem. CDAD may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. It is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea, or symptoms of colitis, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, or perforation of colon subsequent to the administration of any antibacterial agent. CDAD has been reported to occur over 2 months after the administration of antibacterial agents.

Treatment with antibacterial agents may alter the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *Clostridium difficile*. *C. difficile* produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. CDAD may cause significant morbidity and mortality. CDAD can be refractory to antimicrobial therapy.

If the diagnosis of CDAD is suspected or confirmed, appropriate therapeutic measures should be initiated. Mild cases of CDAD usually respond to discontinuation of antibacterial agents not directed against *Clostridium difficile*. In moderate to severe cases, consideration should be given to management with fluids and electrolytes, protein supplementation, and treatment with an antibacterial agent clinically effective against *Clostridium difficile*. Surgical evaluation should be instituted as clinically indicated, as surgical intervention may be required in certain severe cases (see **ADVERSE REACTIONS**).

Hepatic/Biliary/Pancreatic

Patients with pre-existing liver disorders should have their liver function monitored during treatment with meropenem.

Special Populations

Pregnant Women: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Meropenem should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to mother and fetus. Reproduction studies have been performed in rats and cynomolgus monkeys at doses up to 1000 mg/kg/day (approximately 16 times the usual human dose of 1 g every 8 hours). These studies revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to meropenem although there were slight changes in fetal body weight at doses of 240 mg/kg/day and above in rats.

Nursing Women: Meropenem has been reported to be excreted in human milk. Meropenem should not be given to breast-feeding women unless the potential benefit justifies the potential risk to the baby.

Pediatrics (≥ 3 months of age): The safety and effectiveness of meropenem in the pediatric population 3 months of age and older have been established. Meropenem is not recommended for use in infants under the age of 3 months.

The use of meropenem in pediatric patients with bacterial meningitis is supported by evidence from adequate and well controlled studies in the **INDICATIONS** section, is supported by evidence from adequate and well controlled studies in adults with additional data from pediatric pharmacokinetic studies and controlled clinical trials in pediatric patients (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Children**).

NOTE: Inadequate data are available to support the pediatric indications for nosocomial pneumonia, septicemia and complicated skin and skin structure infections.

Renal Impairment: Dosage adjustment is recommended for patients with renal insufficiency (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Geriatrics (≥ 65 years of age): This drug is known to be substantially excreted by the kidney. No dose adjustment is required in elderly patients, except in cases of moderate to severe renal impairment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Monitoring and Laboratory Tests

Use of meropenem may lead to the development of a positive direct or indirect Coombs test.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

Meropenem is generally well tolerated. Many patients receiving meropenem are severely ill, have multiple background diseases, physiological impairments and receive multiple other drug therapies. In such seriously ill patients, it is difficult to establish the relationship between adverse events and meropenem.

Serious adverse reactions include occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions and severe skin reactions (erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis) which require immediate discontinuation of the drug and standard of care treatment. The most commonly reported drug-related adverse events in the clinical trial programme were inflammation at the site of injection, diarrhea, nausea and vomiting, and rash. The most commonly reported laboratory adverse events included increased levels of ALT and AST and increased platelets.

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

The safety of meropenem has been evaluated in a clinical trial program of 3187 adults and children, in a range of bacterial infections including pneumonia, complicated urinary tract, intra-abdominal and skin/skin structure infections, gynecological infections and meningitis.

A subsequent safety review on an expanded clinical trial database of 4872 patients treated intravenously or intramuscularly with meropenem (5026 treatment exposures) was generally consistent with earlier findings.

Table 1 presents a summary of clinical trial adverse drug reactions, judged by the investigator to be related to therapy with meropenem (possibly, probably or definitely), that occurred at frequencies greater than 0.2% in the 3187 patients treated intravenously with meropenem, plus those reactions only observed in the expanded clinical trial database at frequencies greater than or equal to 0.1%.

Table 1 – Meropenem Clinical Trial Adverse Drug Reactions with Frequency $\geq 0.2\%$ (N=3187 patients) and Frequency $\geq 0.1\%$ only observed in the expanded clinical database (N=4872 patients)

System Organ Class	Frequency ¹	Reaction ²
Blood and lymphatic system disorders	Common	thrombocytopenia ³
	Uncommon	eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, neutropenia
Gastrointestinal disorders	Common	diarrhea (2.5%) nausea/vomiting (1.2%)
	Uncommon	fever, injection site, inflammation (1.6%)
General disorders and administration site conditions	Common	injection site phlebitis / thrombophlebitis (0.5%), injection site reaction (0.4%)
	Uncommon	headache
Infections and infestations	Common	oral (0.3%) and vaginal (0.7%) candidiasis, vaginitis (0.3%)
	Uncommon	headache
Nervous system disorders	Common	paraesthesia
	Uncommon	rash (1.1%), pruritis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	urticaria (0.3%)
	Uncommon	

1. CIOMS II frequency classification: very common ($\geq 1/10$; $\geq 10\%$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$; $\geq 1\%$ to $< 10\%$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; $\geq 0.1\%$ to $< 1\%$)
2. Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred term level. Incidence is provided where available.
3. Observed in the expanded clinical trial database at $\geq 0.1\%$, n = 4872 patients (5026 meropenem treatment exposures)

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions ($<0.2\%$; N=3187 patients)

Blood and lymphatic system disorders: Agranulocytosis

Gastrointestinal disorders: Constipation

General disorders and administration site conditions: Abdominal pain, chills, infection, injection site pain and injection site edema

Metabolism and nutrition disorders: Peripheral edema

Nervous system disorders: Agitation, convulsions, dizziness, hallucinations, neuropathy, taste perversion

Renal and urinary disorders: Renal impairment

Skin and subcutaneous tissue disorders: Sweating

Abnormal Hematology and Clinical Chemistry Findings

Adverse laboratory changes that were reported in clinical trials by the investigator as possibly, probably or definitely related to meropenem occurring in greater than 0.2% of the patients are summarised in Table 2.

Table 2 – Meropenem-Related Adverse Chemical and Hematology Laboratory Changes with Frequency $\geq 0.2\%$ (N=3187 patients)

Adverse Laboratory Change ¹	Frequency ²
Chemistry:	
Alanine aminotransferase increased	Common
Alkaline phosphatase increased	Common
Aspartate aminotransferase increased	Common
Blood bilirubin increased	Uncommon
Blood urea nitrogen increased	Uncommon
Blood creatinine increased	Uncommon
Lactate dehydrogenase increased	Common
Transaminases increased	Common
Hematology:	
Eosinophil count increased	Common
Partial thromboplastin time abnormal	Uncommon
Platelet count decreased	Uncommon
Platelet count increased	Common
Prothrombin time abnormal	Uncommon
White blood cell count decreased	Uncommon

1. Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred term level
2. CIOMS II frequency classification: very common ($\geq 1/10$; $\geq 10\%$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$; $\geq 1\%$ to $< 10\%$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; $\geq 0.1\%$ to $< 1\%$)

Pediatrics (≥ 3 months of age):
Drug related increases in platelets (7.0%) appear to occur more frequently in pediatric patients than in adults treated with meropenem.

Post-Market Adverse Drug Reactions

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of meropenem. These reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, so it is not possible to reliably estimate their frequency. A causal relationship could not be excluded in spite of concomitant medications and/or illnesses.

Blood and the lymphatic system disorders
Thrombocytopenia with bleeding, hemolytic anemia

Gastrointestinal disorders

Pseudomembranous colitis

Hepatobiliary disorders

Cholestasis, hepatitis

Investigations

Hypokalemia, hypomagnesemia

Immune system disorders

Severe hypersensitivity reactions of angioedema and anaphylaxis

Skin and subcutaneous tissue disorders
Severe skin reactions such as erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

DRUG INTERACTIONS

Overview

Other than probenecid and valproic acid, no specific drug interaction studies were conducted.

Drug-Drug Interactions

• Probenecid

Probenecid competes with meropenem for active tubular secretion and thus inhibits the renal excretion of meropenem with the effect of increasing the elimination half-life and plasma concentration of meropenem. The coadministration of probenecid with meropenem is neither required nor recommended.

• Valproic Acid

Decreases in blood levels of valproic acid have been reported when it is co-administered with carbapenem agents resulting in a 60-100% decrease in valproic acid levels in about two days. Due to the rapid onset and the extent of the decrease, co-administration of meropenem in patients stabilized on valproic acid is not considered to be manageable and therefore should be avoided (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, General**).

Drug-Laboratory Interactions
Use of meropenem may lead to the development of a positive direct or indirect Coombs test.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

Adults

The usual dose is 500 mg to 1 g by intravenous infusion every 8 hours, depending on the type and severity of infection, the known or suspected susceptibility of the pathogens and the condition of the patient (see Table 3). Doses up to 2 g every 8 hours have been used. Meropenem for Injection USP (meropenem) should be given by intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes or as an intravenous bolus injection (5 to 20 mL) over approximately 5 minutes (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Administration and Reconstitution, Intravenous Bolus Administration and Infusion**).

When treating infections known or suspected to be caused by *Pseudomonas aeruginosa*, a dose of at least 1 g every 8 hours in adults (maximum approved dose is 6 g daily given in 3 divided doses) is recommended. This dose is based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and probability of target attainment simulation for susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* (MIC ≤ 2 μ g/mL).

There is limited safety data available to support the administration of a 2 g bolus dose.

Recommended Dose and Dosage Adjustment
The recommended dose to be given for adults is as in Table 3.

Table 3 – Recommended Dose in Adults

Type of Infection	Dose	Dosage Interval
Complicated urinary tract	500 mg	every 8 hours
Uncomplicated skin and skin structure	500 mg	every 8 hours
Complicated skin and skin structure	500 mg	every 8 hours
Gynecologic and Pelvic Inflammatory Disease	500 mg	every 8 hours
Lower respiratory		
Community-acquired pneumonia	500 mg	every 8 hours
Nosocomial pneumonia	1 g	every 8 hours
Complicated intra-abdominal	1 g	every 8 hours
Meningitis	2 g	every 8 hours
Septicemia	1 g	every 8 hours

Impaired Renal Function

Dosage should be reduced in patients with creatinine clearance less than 51 mL/min (Table 4).

Table 4 – Dosage in Patients with Creatinine Clearance Less than 51 mL/min

Creatinine clearance (mL/min)	Dose (dependent on type of infection)	Dosage Interval
26-50	recommended dose (500 mg to 2000 mg)	every 12 hours
10-25	one-half recommended dose	every 12 hours
< 10	one-half recommended dose	every 24 hours

Meropenem is removed by hemodialysis and hemofiltration; if continued treatment with Meropenem for Injection USP is necessary, the dose, based on the infection type and severity, should be administered at the completion of the hemodialysis procedure to reinstitute effective treatment.

There are no data on appropriate doses in patients requiring peritoneal dialysis.

Hepatic Impairment (Adults)

No dosage adjustment is necessary in patients with hepatic dysfunction as long as renal function is normal.

Geriatrics (≥ 65 years of age)

Dosage adjustment is recommended for the elderly with an estimated or measured creatinine clearance value below 51 mL/min (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Recommended Dose and Dosage Adjustment, Impaired Renal Function**).

Pediatrics (≥ 3 months of age)

For infants and children over 3 months of age and weighing up to 50 kg, the recommended dose of Meropenem for Injection USP is 10 to 40 mg/kg every 8 hours, depending on the type and severity of infection, the known or suspected susceptibility of the pathogens and the condition of the patient (see Table 5). Children weighing over 50 kg require the adult dosage. Meropenem for Injection USP should be given as an intravenous infusion over approximately 15 to 30 minutes or as an intravenous bolus injection (5 to 20 mL) over approximately 5 minutes (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Administration and Reconstitution, Intravenous Bolus Administration and Infusion**).

When treating infections known or suspected to be caused by *Pseudomonas aeruginosa*, a dose of at least 20 mg/kg every 8 hours in children (maximum approved dose is 120 mg/kg daily given in 3 divided doses) is recommended. This dose is based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and probability of target attainment simulation for susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* (MIC ≤ 2 μ g/mL).

There is limited safety data available to support the administration of a 40 mg/kg bolus dose.

Meropenem for Injection USP

Table 5 – Dosage in Pediatric Patients

Type of Infection	Dose (mg/kg)	Dosage Interval
Complicated urinary tract	10	every 8 hours
Uncomplicated skin and skin structure	10 - 20	every 8 hours
Community acquired pneumonia	10 - 20	every 8 hours
Complicated intra-abdominal	20	every 8 hours
Meningitis	40	every 8 hours

There are no data on appropriate doses for children with renal impairment.

Missed Dose

If a dose is missed then it should be given as soon as practically possible after the scheduled time and subsequent doses should be given at 8 hourly intervals from the revised dose time.

Administration and Reconstitution

Compatibility of Meropenem for Injection USP with other drugs has not been established. Meropenem for Injection USP should not be mixed with or physically added to solutions containing other drugs.

Freshly prepared solutions of Meropenem for Injection USP should be used whenever possible. Constituted solutions of Meropenem for Injection USP should not be frozen.

All vials are for single use only. Standard aseptic technique should be employed during constitution and administration. Shake constituted solution before use.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Intravenous Bolus Administration

A solution for bolus injection is prepared by dissolving the drug product Meropenem for Injection USP (injection vials 500 mg/30 mL and 1 g/40 mL) in sterile Water for Injection to a final concentration of 50 mg/mL (see Table 6). Shake to dissolve and let stand until clear.

Méropénem par injection USP

500 mg ou 1 g par fiole (sous forme de méropénem trihydraté)

Pour usage intraveineux • Antibiotique

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux importants
Pour usage intraveineux	méropénem par injection, 500 mg, ou 1 g par fiole (sous forme de méropénem trihydraté)	Carbonate de sodium anhydre

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Méropénem par injection USP (méropénem) est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par les souches sensibles de microorganismes désignés ci-après.

Infections des voies respiratoires inférieures

Pneumonie extra-hospitalière causée par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherchia coli* et *Haemophilus influenzae* (y compris des souches productrices de β-lactamase).

Pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Escherchia coli*, *Haemophilus influenzae* (non-producteur de β-lactamase), *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Infections des voies urinaires

Infections des voies urinaires compliquées causées par *Enterobacter cloacae*, *Escherchia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens*.

Infections intra-abdominales

Infections intra-abdominales compliquées causées par *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherchia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* et espèces de *Peptostreptococcus*.

Infections gynécologiques

Infections gynécologiques causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Staphylococcus epidermidis* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Escherchia coli*, *Prevotella bivia* et espèces de *Peptostreptococcus*.

Pelvipéritonite causée par *Staphylococcus epidermidis* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Streptococcus agalactiae*, *Escherchia coli* et *Prevotella bivia*.
À NOTER : méropénem n’a aucune activité contre *Chlamydia trachomatis*. Il est nécessaire d’avoir recours à un traitement antimicrobien supplémentaire si l’on soupçonne la présence de cet agent pathogène.

Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées
Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* et *Escherchia coli*.

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, à l’exception des brûlures infectées, causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, streptocoques du groupe *viridans*, *Escherchia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, espèces de *Peptostreptococcus* et *Bacteroides fragilis*.

Méningite bactérienne

Méningite bactérienne causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (y compris des souches productrices de β-lactamase) et *Neisseria meningitidis*.

À NOTER : On possède peu de données sur l’efficacité de méropénem chez l’adulte pour le traitement de la méningite bactérienne. Les données qui corroborent cette indication chez l’adulte proviennent en grande partie de données pédiatriques.

Septicémie bactérienne

Septicémie bactérienne causée par *Escherchia coli*.

Le traitement avec méropénem peut être entravé à la suite d’un jugement clinique avant que les résultats des essais de sensibilité aient été obtenus. La poursuite du traitement devrait être réévaluée en fonction des résultats des essais bactériologiques et de l’état clinique du patient. On recommande d’effectuer des essais de sensibilité réguliers dans le cadre du traitement des infections causées par *Pseudomonas aeruginosa*.

L’emploi approprié du méropénem doit se fonder sur les données recueillies à l’échelle locale sur la sensibilité des principaux pathogènes bactériens.

Des foyers d’infections localisés dus à des bactéries résistantes au carbapénem ont été rapportés dans certaines régions.

La prévalence des cas de résistance acquise pourrait varier selon les régions et dans le temps pour certaines espèces. Il est souhaitable qu’il soit souhaitable de prendre en considération les données locales sur la résistance, en particulier pour le traitement des infections graves. Au besoin, il convient d’obtenir les conseils de spécialistes lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l’utilité de l’agent pour au moins certains types d’infections est discutée.

Enfants (≥ 3 mois) :

L’innocuité et l’efficacité de méropénem n’ont été établies que dans la population pédiatrique de trois mois et plus. Méropénem n’est pas recommandé chez les nourrissons de moins de 3 mois (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers**).

CONTRE-INDICATIONS

Méropénem par injection USP (méropénem) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l’un des composants du produit ou chez les patients qui ont déjà eu des réactions anaphylactiques ou β-lactamines (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde sévères et précautions

Réactions d’hypersensibilité
DES RÉACTIONS D’HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLACTOQUES) SÉRIEUSES ET PARFOIS MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS QUI REÇVAIENT UN TRAITEMENT AVEC UNE β-LACTAMINE, Y COMPRIS MÉROPÉNEM. CES RÉACTIONS ONT ÉTÉ PLUS SUSCEPTIBLES DE SE PRODUIRE CHEZ DES PERSONNES QUI ONT DES ANTÉCÉDENTS DE SENSIBILITÉ À DE MULTIPLES ALLERGÈNES (voir **EFFETS INDESIRABLES**).

DES RAPPORTS MENTIONNENT ÉGALEMENT QUE DES PERSONNES AYANT DES ANTÉCÉDENTS D’HYPERSENSIBILITÉ À LA PÉNICILLINE ONT PRÉSENTÉ DES RÉACTIONS GRAVES PENDANT UN TRAITEMENT AVEC UNE AUTRE β-LACTAMINE. AVANT D’ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT AVEC MÉROPÉNEM, IL CONVIENT DE SE RENSEIGNER SOIGNEUSEMENT SUR LES RÉACTIONS D’HYPERSENSIBILITÉ ANTÉRIEURES AUX PÉNICILINES, AUX CÉPHALOSPORINES, AUX AUTRES β-LACTAMINES ET AUX AUTRES ALLERGÈNES. EN PRÉSENCE D’UNE RÉACTION ALLERGIQUE À MÉROPÉNEM, INTERROMPRE IMMÉDIATEMENT L’ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT. LES RÉACTIONS ANAPHYLACTOQUES DOIVENT ÊTRE IMMÉDIATEMENT TRAITÉES AVEC DE L’ÉPINÉPHRINE. IL PEUT ÉGALEMENT ÊTRE NÉCESSAIRE D’ADMINISTRER DE L’OXYGÈNE, DES STÉROÏDES INTRAVEINEUX ET LES ANTISTAMINOGIQUES. AU BESOIN, DE DÉGAGER LES VOIES RESPIRATOIRES EN AYANT RECOURS À L’INTUBATION.

Crises convulsives

Comme pour d’autres antibiotiques à large spectre, a le potentiel de causer des crises convulsives. Une diminution de la fonction rénale et la présence des lésions du système nerveux central peuvent accentuer le risque de crises convulsives. Il convient d’user de prudence lorsque l’administration de méropénem est indiquée chez des patients qui présentent ces facteurs de risque. On a observé des convulsions présentant une association temporelle avec l’emploi de méropénem.

Interaction avec l’acide valproïque

Des rapports de cas dans la littérature ont révélé que l’administration concomitante de carbapénèmes, y compris du méropénem, chez des patients recevant de l’acide valproïque ou du divalproex sodique entraînait une réduction des concentrations d’acide valproïque. Les concentrations d’acide valproïque peuvent descendre sous la plage thérapeutique en raison de cette interaction, ce qui augmente le risque de crises convulsives. Il est possible que l’augmentation de la dose d’acide valproïque ou de divalproex sodique ne suffise pas à contrebalancer cette interaction. L’utilisation concomitante de méropénem et d’acide valproïque ou de divalproex sodique n’est généralement pas recommandée. Des agents thérapeutiques autres que les carbapénèmes devraient être envisagés pour traiter les infections chez les patients dont les crises convulsives sont bien maîtrisées par l’acide valproïque ou le divalproex sodique. Si l’administration de méropénem est nécessaire, un traitement anticonvulsivant additionnel devrait être envisagé. L’utilisation concomitante d’acide valproïque ou de divalproate de sodium et de méropénem n’est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Généralités

Comme pour d’autres antibiotiques à large spectre, l’utilisation prolongée de méropénem peut entraîner la croissance excessive d’organismes insensibles. Il est donc essentiel d’évaluer périodiquement le patient. Si une surinfection se produit en cours de traitement, il faut être très attentif à des mesures thérapeutiques appropriées. Aucune étude sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n’a été menée. Toutefois, lorsque l’on conduit un véhicule ou que l’on utilise des machines, il faut tenir compte du fait que des céphalées, une paresthésie et des crises convulsives ont été rapportées avec méropénem.

On ne devrait pas utiliser méropénem pour traiter des infections provoquées par des staphylocoques résistants à la méthicilline.

Dans le traitement d’infections causées ou soupçonnées d’être causées par *Pseudomonas aeruginosa*, il est recommandé d’utiliser de plus fortes doses selon une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique et une simulation de l’atteinte de la cible pour les souches sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (CM \geq 2 µg/mL) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ET MICROBIOLOGIE**). Il faut faire preuve de prudence chez les patients gravement malades qui ont une infection des voies respiratoires inférieures connue ou soupçonnée causée par *Pseudomonas aeruginosa*.

Troubles gastro-intestinaux

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

La diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été rapportée en association avec beaucoup d’agents antibactériens, y compris méropénem. La DACD se présente sous des formes de gravité allant d’une légère diarrhée à une colite mortelle. Il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite compliquée, de mégaécologie toxique ou de perforation du côlon après l’administration de tout agent antibactérien. La DACD apparaît plus de 2 mois après l’administration d’agents antibactériens. Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la pullulation de *Clostridium difficile*. La bactérie *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. La DACD peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La DACD peut être réfractaire aux antimicrobiens.

Si un diagnostic de DACD est soupçonné ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises. Les cas bénins de DACD répondent habituellement à l’interruption des agents antibactériens qui ne sont pas dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il convient de considérer l’administration de liquides et d’électrolytes, de suppléments protéinés et de recourir à un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Une évaluation chirurgicale devrait être effectuée selon les recommandations cliniques indiquées, étant donné que l’intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir **EFFETS INDESIRABLES**).

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Chez les patients présentant une maladie du foie préexistante, une surveillance de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par méropénem.

Cas particuliers

Grossesse: Aucune étude adéquate et bien contrôlée n’a été réalisée chez des femmes enceintes. Méropénem ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent, à moins que les avantages potentiels ne l’emportent sur les risques pour l’enfant. Des études sur la reproduction de l’atteinte de la cible pour les souches sensibles de plus de deux sexes jusqu’à 1000 mg/kg/jour (soit environ 16 fois la dose habituelle administrée aux sujets humains qui est de 1 g ou 8 heures). Ces études n’ont donné aucune indication d’altération de la fertilité ou d’effets nuisibles sur le fœtus conçus par le méropénem, bien que de faibles changements du poids corporel fetal aient été observés à des doses égales ou supérieures à 240 mg/kg/jour chez les rats.

Allaitement : On a rapporté une excrétion de méropénem dans le lait maternel humain. Méropénem ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent, à moins que les avantages potentiels ne l’emportent sur les risques pour l’enfant.

Enfants (≥ 3 mois) : L’innocuité et l’efficacité de méropénem n’ont été établies que dans la population pédiatrique de trois mois et plus. Méropénem n’est pas recommandé chez les nourrissons de moins de 3 mois.

L’emploi de méropénem chez des enfants atteints de méningite bactérienne est étayé par des données provenant d’études adéquatees et bien contrôlées et qui portaient sur cette population de patients. L’emploi de méropénem en pédiatrie pour toutes les autres indications, tel que précisé dans la section **INDICATIONS**, est appuyé par des arguments provenant d’études adéquatees et bien contrôlées et qui avaient été menées chez des adultes, de données complémentaires issues d’études pharmacocinétiques pédiatriques et d’essais cliniques contrôlés chez des enfants (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; Enfants**).

À NOTER : Il n’y a pas suffisamment de données disponibles pour étayer les indications du médicament en pédiatrie pour le traitement de la pneumonï nosocomiale, de la septicémie, ainsi que des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées.

Insuffisance rénale : Il est recommandé d’ajuster la posologie chez les personnes atteintes d’insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Une partie substantielle de ce médicament est excrétée par le rein. Aucun ajustement posologique n’est nécessaire chez les patients âgés, sauf dans les cas d’insuffisance rénale modérée à grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et tests de laboratoire

L’emploi de méropénem peut entraîner des résultats positifs pour le test de Coombs direct ou indirect.

EFFETS INDESIRABLES

ABECS

Méropénem est généralement bien toléré. De nombreux patients recevant méropénem sont gravement malades, présentent de multiples maladies et troubles physiologiques sous-jacents et reçoivent divers autres médicaments. Il est difficile d’établir une relation entre méropénem et les manifestations indésirables chez de tels grands malades.

Les effets indésirables graves comprennent les réactions d’hypersensibilité (anaphylactiques) parfois mortelles, ainsi que les réactions cutanées graves

(érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) qui nécessitent l’arrêt immédié de la prise du médicament et l’administration du traitement de référence. Les manifestations indésirables liées au traitement les plus souvent rapportées dans le programme d’essais cliniques ont été l’inflammation au point d’injection, la diarrhée, les nausées et les vomissements, ainsi que l’éruption cutanée. Les modifications indésirables des constantes biologiques les plus souvent rapportées comprennent la hausse des taux d’ALT et d’AST et l’augmentation du nombre de plaquettes.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique. Ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d’essais cliniques s’avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l’approximation des taux.

L’innocuité de méropénem a été évaluée dans un programme d’essais cliniques comportant 3167 adultes et enfants présentant diverses infections bactériennes, dont la pneumonie, des infections compliquées des voies urinaires, des infections intra-abdominales, des infections de la peau et des annexes cutanées, des infections gynécologiques et la méningite.

Les résultats d’un examen subséquent de l’innocuité effectué sur une base de données étendue d’essais cliniques comprenant 4872 patients traités par le méropénem par voie intraveineuse ou intramusculaire (5026 expositions au traitement) concordait généralement avec les résultats antérieurs.

Le tableau 1 présente un résumé des effets indésirables observés au cours des essais cliniques, qui étaient liés au traitement par méropénem selon l’investigateur (généralement, probablement ou clairement) et qui sont survenus à une fréquence supérieure à 0,2% chez les 3187 patients traités par méropénem par voie intraveineuse, ainsi que les effets observés seulement dans la base de données étendue d’essais cliniques à une fréquence supérieure ou égale à 0,1%.

Tableau 1 – Effets indésirables observés au cours des essais cliniques sur le méropéném à une fréquence ≥ 0,2% (N = 3187 patients) et à une fréquence ≥ 0,1% seulement observée parmi les cas de la base de données étendue d’essais cliniques (N = 4872 patients)

Classe de système ou d’organe	Fréquence ¹	Effet ²
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocythémie ³
	Peu fréquent	Éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Diarrhée (2,5%), nausées/vomissements (1,2%)
Troubles généraux et affections au point d’administration	Fréquent	Fièvre, inflammation au point d’injection (1,6%)
	Peu fréquent	Préhibite ou thrombophilie au point d’injection (0,5%), réaction au point d’injection (0,4%)
Infections et infestations	Peu fréquent	Candidose orale (0,3%) et vaginale (0,7%), vaginite (0,3%)
Troubles du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Paresthésie
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée (1,1%), prurit
	Peu fréquent	Urticaire (0,3%)

1. Classification de la fréquence selon le CIOMS III (Council For International Organizations Of Medical Sciences [Conseil des organisations internationales des sciences médicales]) : très fréquent (≥ 1/10 ; ≥ 10%); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10 ; ≥ 1% à < 10%); peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100 ; ≥ 0,1% à < 1%).

2. Terme préconisé par le Medical Dictionary For Regulatory Activities. La fréquence est présentée lorsque cette donnée est disponible.

3. Observé dans la base de données étendue d’essais cliniques. Une fréquence ≥ 0,1%, N = 4872 patients (5026 expositions au traitement par le méropénem)

Effets indésirables signalés peu souvent au cours des essais cliniques (< 0,2% N = 3187 patients)

Troubles hématologiques et du système lymphatique: Agranulocytose

Troubles gastro-intestinaux: Constipation

Troubles généraux et affections au point d’administration: Douleur abdominale, frissons, infection, douleur au point d’injection et oedème au point d’injection

Troubles métaboliques et nutritionnels: Cédème périphérique

Troubles du système nerveux: Agitation, convulsions, étourdissements, hallucinations, neuropathie, altération du goût.

Troubles rénaux et urinaires: Insuffisance rénale

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: Sudation

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Les modifications des constantes biologiques qui ont été signalées dans les essais cliniques par l’investigateur et jugées possiblement, probablement et clairement associées au traitement avec méropénem et observées chez au moins 0,2% des patients sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 – Modifications indésirables des constantes hématologiques et chimiques liées au méropéném à une fréquence ≥ 0,2% (N = 3187 patients)

Modifications des constantes biologiques ¹	Fréquence ²
Chimiques :	
Hausse du taux d’alanine aminotransférase	Fréquente
Hausse du taux de phosphatase alcaline	Fréquente
Hausse du taux d’aspartate aminotransférase	Fréquente
Hausse du taux sanguin de bilirubine	Peu fréquente
Hausse du taux sanguin d’azote uréique	Peu fréquente
Hausse de la créatininémie	Peu fréquente
Hausse du taux de lactate-déshydrogénase	Fréquente
Hausse du taux des transaminases	Fréquente
Hématologiques :	
Augmentation du nombre d’éosinophiles	Fréquente
Temps de céphaline anomal	Peu fréquente
Diminution du nombre de plaquettes	Peu fréquente
Augmentation du nombre de plaquettes	Fréquente
Temps de prothrombine anomal	Peu fréquente
Diminution du nombre de globules blancs	Peu fréquente

1. Terme préconisé par le Medical Dictionary For Regulatory Activities.

2. Classification de la fréquence selon le CIOMS III : très fréquent (≥ 1/10 ; ≥ 10%); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10 ; ≥ 1% à < 10%); peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100 ; ≥ 0,1% à < 1%).

Enfants (≥ 3 mois)

Une augmentation du nombre de plaquettes (7,0%) associées à la prise du médicament semble se produire plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes traités avec méropénem.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été notés après l’homologation de méropénem. Étant donné que ces effets sont rapportés volontiers au sein d’une population de taille importante, il n’est pas toujours possible d’en estimer la fréquence de manière fiable. Une relation de cause à effet n’a pu être exclue malgré une médication et/ou des maladies concomitantes.

Troubles hématologiques et du système lymphatique
Thrombocytopénie accompagnée d’hémorragie, anémie hémolytique

Troubles gastro-intestinaux
Colite pseudomembranaire

Troubles hépatobiliaires
Cholestase, hépatite

Évaluations

Hypokaliémie, hypomagnésémie

Troubles du système immunitaire

Œdème de Quincke et anaphylaxie (réactions graves d’hypersensibilité)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
Réactions cutanées graves, telles que l’érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et l’érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Agents

Mis à part la pénobécide et l’acide valproïque, aucun autre médicament n’a fait l’objet d’études d’interactions médicamenteuses.

Interactions médicament-médicament

• Probénécide

Le probénécide entre en compétition avec le méropénem pour la sécrétion tubulaire active et inhibe par conséquent l’excrétion rénale du méropénem, ce qui entraîne une prolongation de la demi-vie d’élimination et une hausse de la concentration plasmatique de méropénem. L’administration concomitante de probénécide et de méropénem n’est ni nécessaire ni recommandée.

• Acide valproïque

Des diminutions des concentrations sanguines d’acide valproïque ont été rapportées lorsque ce dernier était administré conjointement avec des carbapénems, ce qui se traduit par une diminution de 60 à 100% de la concentration d’acide valproïque en environ deux jours. En raison de l’appartion rapide et de l’ampleur de cette faible diminution, l’administration de méropénem à des patients dont l’état est stabilisé par l’acide valproïque est considérée comme impossible à prendre en charge et doit donc être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Effet du médicament sur les tests de laboratoire

L’emploi de méropénem peut entraîner des résultats positifs pour le test de Coombs direct ou indirect.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Adultes

La dose habituelle se situe entre 500 mg et 1 g par perfusion intraveineuse aux 8 heures, selon le type et la gravité de l’infection, la sensibilité connue ou soupçonnée des agents pathogènes et l’état du patient (consulter le tableau 3). Des doses allant jusqu’à 2 g aux 8 heures ont été administrées. Méropénem par injection USP (méropénem) doit être administré par perfusion intraveineuse pendant 15 à 30 minutes environ ou par injection d’un bolus intraveineux (de 5 à 20 mL) pendant environ 5 minutes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration et reconstitution, Administration d’un bolus intraveineux et Perfusion**).

Dans le traitement d’infections causées ou soupçonnées d’être causées par *Pseudomonas aeruginosa*, il est recommandé d’utiliser une dose d’au moins 1 g toutes les 8 heures chez les adultes (à la dose maximale approuvée est de 6 g par jour administrée en 3 doses fractionnées). Cette dose est basée selon une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique et une simulation de la probabilité d’atteinte de la cible pour les souches sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (CM $<$ 2 mg/mL).

Il y a peu de données sur l’innocuité appuyant l’administration d’une dose bolus de 2 g.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée chez les adultes est présentée au tableau 3.

Tableau 3 – Dose recommandée chez les adultes			
Type d’infection</			