

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMéropénem pour injection USP

500 mg ou 1 g par fiole

(sous forme de méropénem trihydraté)

Pour usage intraveineux

Antibiotique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville, Ontario L6H 6R45

Date de préparation :
22 Janvier 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 181310

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
MICROBIOLOGIE.....	28
TOXICOLOGIE	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

Pr Méropénem pour injection USP

500 mg ou 1 g par fiole

(sous forme de méropénem trihydraté)

Pour usage intraveineux

Antibiotique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Infections des voies respiratoires inférieures

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

Pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Escherichia 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*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens*.

Infections intra-abdominales

Infections intra-abdominales compliquées causées par *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia 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), *Escherichia coli*, *Prevotella bivia* et espèces de *Peptostreptococcus*.

Pelvipéritonite causée par *Staphylococcus epidermidis* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia 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 *Escherichia 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*, *Escherichia 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 *Escherichia coli*.

Le traitement avec méropénem peut être entrepris 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; par conséquent, il est 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 discutable.

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 pour 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 aux β -lactamines (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde sérieuses et précautions

Réactions d'hypersensibilité

DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLACTIQUES) SÉRIEUSES ET PARFOIS MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS QUI RECEVAIENT UN TRAITEMENT AVEC UNE β -LACTAMINE, Y COMPRIS MÉROPÉNEM. CES RÉACTIONS SONT PLUS SUSCEPTIBLES DE SE PRODUIRE CHEZ DES PERSONNES QUI ONT DES ANTÉCÉDENTS DE SENSIBILITÉ À DE MULTIPLES ALLERGÈNES (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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 PÉNICILLINES, 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 ANAPHYLACTIQUES DOIVENT ÊTRE IMMÉDIATEMENT TRAITÉES AVEC DE L'ÉPINÉPHRINE. IL PEUT ÉGALEMENT ÊTRE NÉCESSAIRE D'ADMINISTRER DE L'OXYGÈNE, DES STÉROÏDES INTRA VEINEUX ET DES ANTIHISTAMINIQUES ET, AU BESOIN, DE**

DÉGAGER LES VOIES RESPIRATOIRES EN AYANT RECOURS À L'INTUBATION.

Crises convulsives

Méropénem, comme toutes les autres β -lactamines, 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 carbapénems, 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 antibactériens autres que les carbapénems 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 valproate 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 prendre 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 la probabilité de l'atteinte de la cible pour les souches sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (CMI ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$) (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 pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration de tout agent antibactérien. La DACD apparaîtrait 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 qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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 ont été effectuées chez le rat et le macaque de Buffon à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (soit environ 16 fois la dose habituelle administrée aux sujets humains qui est de 1 g aux 8 heures). Ces études n'ont donné aucune indication d'altération de la fertilité ou d'effets nuisibles sur le fœtus causés par le méropénem, bien que de faibles changements du poids corporel fœtal 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 adéquates 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 adéquates 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 pneumonie 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 INDÉSIRABLES

Aperçu

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 immédiat 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 comprenaient 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 comptant 3187 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) concordaient 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 (possiblement, 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 méropénem à une fréquence $\geq 0,2$ % (N = 3187 patients) et à une fréquence $\geq 0,1$ % 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, thrombocytopenie, 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	Phlébite ou thrombophlébite 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	Éruption cutanée (1,1 %), prurit
	Peu fréquent	Urticaire (0,3 %)

¹ Classification de la fréquence selon le CIOMS III (Council For International Organisations Of Medical Sciences [Conseil des organisations internationales des sciences médicales]) : très fréquent ($\geq 1/10$; ≥ 10 %); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$; ≥ 1 % à < 10 %); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$; $\geq 0,1$ % 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 à une fréquence $\geq 0,1$ %, 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 œdème au point d'injection

Troubles métaboliques et nutritionnels : Œdème 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 méropénem à une fréquence $\geq 0,2$ % (N = 3187 patients)

Modifications des constantes biologiques¹	Fréquence²
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 lactico-déshydrogénase	Fréquente
Hausse du taux des transaminases	Fréquente
Hématologiques :	
Augmentation du nombre d'éosinophiles	Fréquente
Temps de céphaline anormal	Peu fréquente
Diminution du nombre de plaquettes	Peu fréquente
Augmentation du nombre de plaquettes	Fréquente
Temps de prothrombine anormal	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 ($\geq 1/10$; $\geq 10\%$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$; $\geq 1\%$ à $< 10\%$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$; $\geq 0,1\%$ 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 volontairement au sein d'une population de taille incertaine, 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 pseudomembraneuse

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

Aperçu

Mis à part le probénécide 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'apparition rapide et de l'ampleur de cette diminution, l'administration concomitante 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 pour 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 (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 de l'atteinte de la cible pour les souches sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (CMI ≤ 2 mcg/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	Dose	Intervalle posologique
Voies urinaires (compliquée)	500 mg	Toutes les 8 heures
Peau et annexes cutanées (non compliquée)	500 mg	Toutes les 8 heures
Peau et annexes cutanées (compliquée)	500 mg	Toutes les 8 heures
Gynécologique et pelvipéritonite	500 mg	Toutes les 8 heures
Voies respiratoires inférieures		
Pneumonie extra-hospitalière	500 mg	Toutes les 8 heures
Pneumonie nosocomiale	1 g	Toutes les 8 heures
Intra-abdominale (compliquée)	1 g	Toutes les 8 heures
Méningite	2 g	Toutes les 8 heures
Septicémie	1 g	Toutes les 8 heures

Insuffisance rénale

Il faut réduire la posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 51 mL/min (tableau 4).

Tableau 4 Posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 51 mL/min

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose (selon le type d'infection)	Intervalle posologique
26-50	Dose recommandée (500 mg to 2000 mg)	Toutes les 12 heures
10-25	La moitié de la dose recommandée	Toutes les 12 heures
< 10	La moitié de la dose recommandée	Toutes les 12 heures

Le méropénem est éliminé par hémodialyse et hémofiltration; s'il est nécessaire d'administrer un traitement continu avec Méropénem pour injection USP, il faut attendre la fin de l'hémodialyse pour administrer la dose, cette dernière variant selon le type et la gravité de l'infection.

Il n'existe aucune donnée sur les doses appropriées à administrer aux patients qui doivent avoir recours à la dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique (Adultes)

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique tant que la fonction rénale est normale.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les personnes âgées dont la valeur mesurée ou estimée de la clairance de la créatinine est inférieure à 51 mL/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Enfants (≥ 3 mois)

Pour les nourrissons de plus de 3 mois et les enfants dont le poids est inférieur à 50 kg, la dose recommandée de Méropénem pour injection USP est de 10 à 40 mg/kg toutes les 8 heures, selon le type et la gravité de l'infection, la sensibilité connue ou soupçonnée des agents pathogènes et l'état du patient (voir le tableau 5). Chez les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg, la posologie est la même que celle des adultes. Méropénem pour injection USP 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 20 mg/kg toutes les 8 heures chez les enfants (la dose maximale approuvée est de 120 mg/kg par jour administrée en 3 doses fractionnées). Cette dose est basée selon une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique et une simulation de la probabilité de l'atteinte de la cible pour les souches sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* (CIM ≤ 2 mcg/mL).

Il y a peu de données sur l'innocuité appuyant l'administration d'une dose bolus de 40 mg/kg.

Tableau 5 Posologie chez les enfants

Type d'infection	Dose (mg/kg)	Intervalle posologique
Voies urinaires (compliquée)	10	Toutes les 8 heures
Peau et annexes cutanées (non compliquée)	10 – 20	Toutes les 8 heures
Pneumonie extra-hospitalière	10 – 20	Toutes les 8 heures
Intra-abdominale (compliquée)	20	Toutes les 8 heures
Méningite	40	Toutes les 8 heures

Il n'existe aucune donnée sur les doses appropriées à administrer aux enfants atteints d'insuffisance rénale.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible après l'heure prévue, et les doses subséquentes, à intervalles de 8 heures à compter de l'heure d'administration révisée.

Administration et reconstitution

Produits parentéraux

La compatibilité de Méropénem pour injection USP avec d'autres médicaments n'a pas été établie. Méropénem pour injection USP ne doit pas être mélangé ni ajouté à des solutions contenant d'autres médicaments.

Dans la mesure du possible, il faut utiliser des solutions de Méropénem pour injection USP fraîchement préparées. Les solutions reconstituées de Méropénem pour injection USP ne doivent

pas être congelées.

Toutes les fioles sont destinées à un usage unique. On doit respecter les techniques standards d'asepsie durant la reconstitution et l'administration de ce produit. Agiter la solution reconstituée avant l'usage.

Avant l'administration, les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de matières particulaires et de coloration anormale, lorsque la solution et le contenant le permettent.

Administration d'un bolus intraveineux

Pour préparer la solution en vue de l'injection d'un bolus, on dissout le produit médicamenteux Méropénem pour injection USP (fioles pour injection de 500 mg/30 mL et de 1 g/40 mL) dans de l'eau stérile pour injection à une concentration finale de 50 mg/mL (voir le tableau 6). Agiter la fiole pour dissoudre le médicament et le laisser reposer jusqu'à ce que la solution soit claire.

Tableau 6 Volume de reconstitution

Format de la fiole	Volume de diluant ajouté (mL)	Volume prélevable approximatif (mL)	Concentration moyenne approximative (mg/mL)
500 mg/30 mL	10	10	50
1 g/40 mL	20	20	50

Stabilité – Fioles de verre

Le contenu des fioles pour injection de Méropénem pour injection USP reconstitué avec de l'eau stérile pour injection pour l'administration d'un bolus (jusqu'à 50 mg/mL de Méropénem pour injection USP) peut être conservé jusqu'à 3 heures à une température ambiante contrôlée (15 à 25 °C) ou être entreposé réfrigéré jusqu'à 16 heures à une température de 2-8 °C.

Perfusion

Pour préparer la solution en vue d'une perfusion, on dissout le produit médicamenteux Méropénem pour injection USP (500 mg/30 mL et 1 g/40 mL) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion ou dans une solution de glucose (dextrose) à 5 % pour perfusion. Ensuite, la solution résultante peut être ajoutée à un contenant pour injection i.v. et diluée davantage à une concentration finale de 1 à 20 mg/mL (voir le tableau 7).

Stabilité – Sacs de plastique pour produits intraveineux

Les solutions préparées en vue d'une perfusion (échelle de concentrations de Méropénem pour injection USP de 1 à 20 mg/mL) peuvent être conservées dans des sacs de plastique avec des diluants comme ceux présentés au tableau 7. Le contenu des fioles pour injection de Méropénem pour injection USP reconstitué avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion peut être conservé jusqu'à 3 heures à une température ambiante contrôlée (15 à 25 °C) ou être entreposé réfrigéré jusqu'à 24 heures à une température de 2-8 °C. Les solutions de Méropénem pour injection USP reconstituées dans le glucose (dextrose) à 5 % doivent être utilisées immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de reconstitution/de dilution permette d'écarter le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé

immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions d'entreposage.

Les solutions diluées pour perfusion intraveineuse doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de coloration anormale, de turbidité, de matières particulaires et de fuite avant l'administration, lorsque la solution ou le contenant le permettent. Jeter toute quantité inutilisée.

Tableau 7 Nombre d'heures de stabilité après la reconstitution

Diluant	Stabilité à une température ambiante contrôlée entre 15 et 25 °C (en heures)	Stabilité à 2-8 °C (en heures)
Chlorure de sodium à 0,9 %	3	24
Glucose (dextrose) à 5,0 %	Utiliser immédiatement	Utiliser immédiatement

SURDOSAGE

Un surdosage intentionnel de méropénem est peu probable. Un surdosage accidentel peut toutefois se produire en particulier chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale. La plus forte dose de méropénem administrée au cours des essais cliniques était de 2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures à des patients adultes ayant une fonction rénale normale et 40 mg/kg toutes les 8 heures aux enfants ayant une fonction rénale normale. À ces doses, aucun effet pharmacologique indésirable n'a été observé.

Des rapports limités de pharmacovigilance laissent entendre que si un surdosage engendre des manifestations indésirables, ces dernières correspondent habituellement au profil des manifestations indésirables décrites sous EFFETS INDÉSIRABLES.

En cas de surdosage, il faut interrompre l'administration de méropénem et avoir recours à un traitement de soutien général jusqu'à ce que l'élimination rénale ait lieu. méropénem et son métabolite sont facilement dialysables et sont éliminés efficacement par hémodialyse. Cependant, aucune information n'est disponible sur l'utilisation de l'hémodialyse comme traitement d'un surdosage.

La DL50 intraveineuse du méropénem chez la souris et le rat est supérieure à 2500 mg/kg et est d'environ 2000 mg/kg chez le chien.

<p>Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.</p>

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Méropénem est un antibiotique à large spectre de la famille des carbapénems résistants à la β -lactamase; on l'administre par voie parentérale.

L'activité bactéricide du méropénem résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. Le méropénem pénètre rapidement à travers la paroi cellulaire de la plupart des bactéries Gram-positives et Gram-négatives pour atteindre les protéines fixatrices de pénicilline (PFP). Il possède une plus grande affinité pour la PFP 2 d'*Escherichia coli*, les PFP 2 et 3 de *Pseudomonas aeruginosa* et les PFP 1, 2 et 4 de *Staphylococcus aureus*.

Le méropénem est stable en présence de la plupart des β -lactamases à sérine (pénicillinases et céphalosporinases) produites par les bactéries Gram-positives et Gram-négatives.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du méropénem est caractéristique de celle des β -lactamines parentérales qui se fixent faiblement aux protéines et qui sont principalement excrétées par les reins.

Le méropénem présente une pharmacocinétique bi-exponentielle lorsqu'il est administré par voie intraveineuse chez des volontaires adultes en santé ayant une fonction rénale normale. Une phase de distribution rapide est suivie d'une phase d'élimination finale dont la demi-vie ($t_{1/2}$) est d'environ 1 heure. Le tableau 8 présente les paramètres pharmacocinétiques observés à la suite de l'administration de trois doses de méropénem (voir également le tableau 10 à la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, Métabolisme et excrétion).

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des volontaires en santé à la suite d'une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes

Dose (mg)	C _{max} (mcg/mL)	ASC _∞ (mcg.h/mL)	t _{1/2} (h)	Volume de distribution à l'état d'équilibre V _{éq} (L)	Clairance plasmatique Cl _p (mL/min)	Clairance rénale Cl _r (mL/min/kg)	Récupération urinaire (% dose)
500	22.5 (21)	27.1 (15)	0.97 (13)	20.2 (16)	314 (15)	3.05 (20)	73.0 (12)
1,000	48.6 (16)	60.8 (16)	0.96 (14)	18.9 (10)	280 (16)	2.52 (15)	69.0 (6)
2,000	115 (20)	153 (15)	1.18 (8)	15.8 (20)	205 (18)	1.73 (12)	65.4 (18)

L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration sérique en fonction du temps du méropénem augmente d'environ 5,5 fois sur une échelle de doses se situant entre 500 mg et 2 g. Il n'y a aucun changement marqué des paramètres pharmacocinétiques. Toutefois, on note une diminution de la clairance rénale aux doses les plus élevées probablement due à la saturation de la clairance tubulaire. Ces changements des paramètres cinétiques ne sont pas importants chez les adultes autrement en santé.

Aucun changement important de la pharmacocinétique du méropénem n'a été observé à la suite

d'une perfusion de 5 minutes, comparativement à la perfusion de 30 minutes. Les concentrations plasmatiques maximales de méropénem étaient deux fois plus élevées après la perfusion bolus, mais les concentrations plasmatiques étaient similaires pour les deux modes de perfusion une heure après l'administration.

À la suite de l'administration de doses multiples chez des sujets en santé, on n'a noté aucune accumulation de méropénem ni aucun changement de la pharmacocinétique du méropénem résultant de l'administration répétée (tableau 9).

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des volontaires en santé à la suite de l'administration de doses multiples (1000 mg) par perfusion intraveineuse*

Jour	C _{max} (mcg/mL)	ASC _∞ (mcg.h/mL)	t _{1/2} (h)	Clairance plasmatique (Cl _p) (mL/min)	Récupé- ration urinaire (% dose)
1	42.4 (13)	71.6 (15)	0.96 (9)	227 (14)	59.4 (6)
4	34.1 (57)	60.4 (25)	0.48 (23)	293 (29)	62.6 (21)
7	40.5 (14)	61.3 (17)	1.11 (32)	279 (17)	53.2 (19)

Moyenne (coefficient de variation)

*25 perfusions de 60 minutes à intervalles de 6 heures pendant 7 jours

Distribution

À la fin d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de méropénem à des volontaires mâles en santé, les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont environ de 23 mcg/mL pour la dose de 500 mg, de 49 mcg/mL pour la dose de 1 g et de 115 mcg/mL pour la dose de 2 g. Les données sur l'évolution de la concentration de méropénem en fonction du temps après une perfusion de 30 minutes sont présentées au tableau 10.

L'administration d'un bolus de méropénem par voie intraveineuse pendant 5 minutes à des volontaires mâles en santé entraîne des concentrations plasmatiques maximales moyennes d'environ 52 mcg/mL pour la dose de 500 mg et de 112 mcg/mL pour la dose de 1 g.

Concentrations tissulaires

Le méropénem pénètre dans les tissus en concentrations suffisantes pour les traiter contre la plupart des agents pathogènes courants aux principaux foyers d'infection.

Toutefois, il ne pénètre pas facilement dans le liquide céphalo-rachidien ou l'humeur aqueuse en l'absence d'inflammation à ces endroits. Chez les enfants et les adultes atteints de méningite bactérienne, les concentrations de méropénem dans le liquide céphalo-rachidien, après l'administration intraveineuse des doses recommandées, dépassent les concentrations requises pour inhiber les bactéries sensibles.

À NOTER : Consulter le tableau 11 pour connaître les concentrations de méropénem dans

divers tissus et liquides organiques. Consulter la section MICROBIOLOGIE pour connaître les seuils de sensibilité.

Tableau 10 Concentrations plasmatiques en fonction du temps après une perfusion de différentes doses de méropénem sur 30 minutes chez des volontaires

Temps (h)	500 mg Conc. Moyenne ± É.-T. (mcg/mL)	1000 mg Conc. Moyenne ± É.-T. (mcg/mL)	2000 mg Conc. Moyenne ± É.-T. (mcg/mL)
Pre-dose	ND	ND	ND
0.083	5.43 ± 3.00	12.9 ± 3.62	-
0.167	-	-	48.4 ± 18.23
0.25	13.9 ± 2.74	28.6 ± 3.74	-
0.5	22.5 ± 4.86	48.6 ± 7.81	115.2 ± 23.5
0.75	15.5 ± 0.97	33.8 ± 1.99	78.8 ± 10.2
1	10.8 ± 1.46	24.6 ± 3.03	58.3 ± 8.93
1.5	6.84 ± 0.91	14.8 ± 2.17	36.9 ± 7.45
2	3.68 ± 0.81	11.1 ± 3.88	25.1 ± 4.62
2.5	2.92 ± 0.80	6.22 ± 1.40	-
3	1.95 ± 0.67	4.49 ± 1.02	12.5 ± 3.25
3.5	1.28 ± 0.58	2.47 ± 1.07	-
4	0.91 ± 0.41	2.35 ± 1.07	-
4.5	0.57 ± 0.31	1.54 ± 0.86	-
5	0.40 ± 0.19	0.99 ± 0.63	3.33 ± 1.20
6	0.27 ± 0.15	0.60 ± 0.36	1.83 ± 0.65
7	0.14 ± 0.09	0.30 ± 0.23	1.03 ± 0.46
8	-	-	0.63 ± 0.32
10	-	-	0.21 ± 0.13

ND - Non décelable, - Non mesuré

Tableau 11 Concentrations de méropénem dans certains tissus ou liquides organiques (plus hautes concentrations observées)

Tissu	Dose (g)	Nombre d'échantillons	Moyenne [mcg/mL ou mcg/(g)]*	Échelle [mcg/mL ou mcg/(g)]
Endomètre	0,5	7	4,2	1,7 – 10,2
Myomètre	0,5	15	3,8	0,4 – 8,1
Ovaire	0,5	8	2,8	0,8 – 4,8

Tissu	Dose (g)	Nombre d'échantillons	Moyenne [mcg/mL ou mcg/(g)]*	Échelle [mcg/mL ou mcg/(g)]
Col de l'utérus	0,5	2	7,0	5,4 – 8,5
Trompes de Fallope	0,5	9	1,7	0,3 – 3,4
Peau	0,5	22	3,3	0,5 – 12,6
Peau	1,0	10	5,3	1,3 – 16,7
Côlon	1,0	2	2,6	2,5 – 2,7
Bile	1,0	7	14,6 (3 h)	4,0 – 25,7
Vésicule biliaire	1,0	1	-	3,9
Liquide interstitiel	1,0	5	26,3	20,9 – 37,4
Liquide péritonéal	1,0	9	30,2	7,4 – 54,6
Poumon	1,0	2	4,8 (2 h)	1,4 – 8,2
Muqueuse bronchique	1,0	7	4,5	1,3 – 11,1
Muscle	1,0	2	6,1 (2 h)	5,3 – 6,9
Fascia	1,0	9	8,8	1,5 – 20,0
Valvules cardiaques	1,0	7	9,7	6,4 – 12,1
Myocarde	1,0	10	15,5	5,2 – 25,5
LCR (enflammé)	20 mg/kg**	8	1,1 (2 h)	0,2 – 2,8
	40 mg/kg***	5	3,3 (3 h)	0,9 – 6,5
LCR (non enflammé)	1,0	4	0,2 (2 h)	0,1 – 0,3

* après 1 heure à moins d'indication contraire (coefficient de variation)

** enfants de 5 mois à 8 ans

*** enfants de 1 mois à 15 ans

Métabolisme et excrétion

Le méropénem est principalement éliminé par excrétion rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

À des doses de 500 mg, les concentrations plasmatiques moyennes de méropénem diminuent pour atteindre 1 µg/mL ou moins, 6 heures après l'administration.

Des études *in vitro* ont montré que le méropénem est stable en présence de déshydropeptidase rénale humaine. Ces résultats sont corroborés par le fait que l'excrétion urinaire du méropénem correspond généralement à 60 - 70 % de la dose administrée. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'administrer un inhibiteur de la déshydropeptidase-1 conjointement avec le méropénem.

Le taux de fixation du méropénem aux protéines plasmatiques est faible (environ 2 %). Par conséquent, le débit de filtration rénale devrait être à peu près équivalent au débit de filtration glomérulaire (DFG). Cependant, les valeurs de clairance rénale sont généralement supérieures à la valeur mesurée ou calculée du DFG. Cette différence résulte de la sécrétion tubulaire active du méropénem.

L'hydrolyse de la liaison β -lactame peut se produire chimiquement en solution ou biologiquement sous l'influence des enzymes. La réduction de la clairance non rénale du méropénem qui a lieu lorsque la fonction rénale diminue laisse croire que le rein peut être un site de métabolisme. Cette tendance vers la réduction de la clairance non rénale du méropénem observée lorsque le méropénem est administré conjointement avec du probénécide indique que le tube proximal peut jouer un rôle dans le métabolisme du méropénem.

Le seul métabolite connu du méropénem est le ICI 213,689, lequel est produit par hydrolyse de la liaison β -lactame et est bactériologiquement inactif. Chez des sujets en santé, la demi-vie d'élimination apparente du ICI 213,689 était plus longue que celle du méropénem, soit environ 2,3 heures (échelle de 1,8 à 2,8 heures). L'ASC du ICI 213,689 était environ dix fois plus petite que celle pour le méropénem, ce qui indique que l'exposition au métabolite en circulation est peu importante chez des sujets dont la fonction rénale est normale.

L'administration conjointe de probénécide et de méropénem n'a pas modifié la demi-vie urinaire du ICI 213,689. L'exposition au ICI 213,689 ne semble pas être modifiée à la suite de l'administration répétée de méropénem, et il n'y a aucun changement majeur de l'excrétion du ICI 213,689 consécutivement à l'administration répétée de méropénem chez des personnes dont la fonction rénale est normale.

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la demi-vie d'élimination du méropénem est d'environ une heure. Des concentrations urinaires de méropénem supérieures à 10 $\mu\text{g/mL}$ sont maintenues pendant au moins 5 heures à une dose de 500 mg. Le métabolisme et l'excrétion du méropénem ont été étudiés grâce à l'administration de méropénem marqué au [14C]. La radioactivité a été très rapidement excrétée, puisque 95,4 % de la dose a été récupérée dans l'urine 8 heures après l'administration. Cette excrétion rapide corrobore l'absence d'accumulation qui a été observée à la suite de l'administration de doses multiples. Au total, 99,0 % de la dose a été récupérée dans l'urine et 2,1 % dans les selles.

Des doses multiples de méropénem administrées à des volontaires sains ont entraîné une augmentation ou une diminution de la flore fécale, ou n'ont entraîné aucun changement, selon le microorganisme. Les modifications observées étaient minimes et sont disparues après l'interruption de l'administration de méropénem. Le méropénem est présent dans la bile à des concentrations allant jusqu'à 25 $\mu\text{g/mL}$. Cette excrétion biliaire d'une faible proportion de la dose sous forme d'antibiotique actif pourrait être responsable à la fois de la faible perturbation de la flore fécale et de la récupération fécale de composé radioactif.

Cas particuliers et états pathologiques

Enfants (≥ 3 mois) : La pharmacocinétique de méropénem chez les nourrissons et les enfants de plus de 2 ans est essentiellement semblable à celle observée chez les adultes, à l'exception de la

demi-vie de 1,75 heure qui est presque deux fois plus élevée dans le groupe d'âge le plus jeune (3 à 5 mois). La demi-vie d'élimination du méropénem était d'environ 1,5 heure chez les enfants de 3 mois à 2 ans. Chez les enfants, la pharmacocinétique est linéaire à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg et les concentrations plasmatiques maximales ainsi que les valeurs de l'ASC sont semblables à celles observées chez des volontaires adultes en santé ayant reçu des doses de 500 mg, 1 g et 2 g, respectivement.

La prolongation de la demi-vie et l'augmentation du volume de distribution du méropénem chez les sujets plus jeunes sont compatibles avec la diminution de la fonction rénale et l'augmentation du volume de liquide extracellulaire chez les nourrissons de cet âge. Un intervalle de 8 heures entre les doses est considéré comme acceptable, même chez les nourrissons de 3 à 5 mois (tableau 12).

En général, il est approprié d'établir les doses de méropénem en fonction du poids chez les nourrissons et les enfants.

Tableau 12 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez les enfants

Âge	Dose (mg/kg)	C _{max} (mcg/mL)	ASC _∞ (mcg/mL)	t _{1/2} (h)	Volume de Distribution (V _{ss})* (L/kg)	Clairance Plasmatiques (Cl _p)* (mL/min/kg)	Récupération Urinaire (% dose)
3-5 mois	10	26.3 (18)	38.8 (30)	1.4 (31)	0.401 (10)	4.6 (35)	64.9 (15)
	20	53.4 (33)	90.0 (29)	1.7 (30)	0.449 (12)	4.0 (30)	37.5 Aucun CV%
	40	125 (48)	228 (80)	2.3 (59)	0.480 (24)	4.3 (8)	21.6 Aucun CV%
6-23 mois	10	28.8 (33)	34.9 (56)	1.1 (49)	0.358 (33)	5.7 (37)	62.8 (31)
	20	64.0 (25)	75.0 (24)	1.3 (37)	0.356 (29)	4.3 (34)	47.4 (29)
	40	84.9 (21)	122 (27)	1.5 (35)	0.524 (18)	5.8 (26)	39.6 (62)
2-5 ans	10	29.2 (28)	33.1 (24)	1.1 (35)	0.353 (23)	5.3 (29)	54.5 (24)
	20	51.6 (18)	60.6 (22)	1.0 (4)	0.375 (16)	5.8 (24)	55.3 (16)
	40	79.0 (18)	91.9 (27)	1.1 (47)	0.501 (31)	7.7 (28)	52.6 (32)
6-12 ans	10	32.1 (40)	35.3 (50)	0.9 (30)	0.314 (23)	5.7 (39)	67.2 (7)
	20	58.6 (29)	64.4 (38)	0.8 (43)	0.315 (22)	6.3 (42)	60.4 (10)
	40	79.7 (7)	93.0 (19)	1.0 (24)	0.414 (16)	6.4 (8)	50.3 (12)

moyenne (coefficient de variation)

* V_{eq}, Cl_p valeurs normalisées en fonction du poids corporel

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Chez les personnes âgées, on observe des changements sur le plan de la pharmacocinétique du méropénem et du métabolite ICI 213,689 qui traduisent l'insuffisance de la fonction rénale associée à l'âge (tableau 13). Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire de

réduire la posologie selon l'état de la fonction rénale.

Tableau 13 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des patients âgés en santé et des patients plus jeunes en santé (perfusion de 500 mg sur 30 min)

Patients (âge, years)	Clairance de la créatinine (mL/min)	DFG* (mL/min)	C _{max} (mcg/mL)	ASC _∞ (mcg.h/mL)	t _{1/2} (h)	Volume de Distribution à l'état d'équilibre (L)	Récupération Urinaire (% dose)	Clairance rénale Clr (mL/min/kg)
Jeunes (10)	120 (7)	99 (15)	35.6 (17)	39.5 (12)	0.81 (20)	13.8	68.2 (12)	2.18 (20-35) (20)
Âgés (65-80)	68 (17)	72 (17)	37.0 (17)	58.3 (17)	1.29 (14)	14.5 (17)	67.3 (7)	1.51 (11)

* débit de filtration glomérulaire

Insuffisance hépatique : Une étude effectuée auprès de patients atteints de cirrhose alcoolique a montré qu'une atteinte hépatique n'entraîne aucun effet sur la pharmacocinétique du méropénem.

Insuffisance rénale : Le méropénem est principalement excrété par les reins et des changements de la fonction rénale ont une influence sur la pharmacocinétique du méropénem.

Les études pharmacocinétiques sur méropénem effectuées chez des patients atteints d'insuffisance rénale ont montré une corrélation entre la clairance plasmatique et la clairance de la créatinine du méropénem. Il est donc nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une étude pharmacocinétique sur méropénem chez des personnes âgées présentant une insuffisance rénale a montré une corrélation entre la clairance plasmatique et la clairance de la créatinine du méropénem et la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge.

La réduction de la clairance du méropénem est nettement corrélée à celle de la clairance de la créatinine et ce résultat est uniforme dans l'ensemble des études. Même chez des sujets qui présentent une insuffisance rénale, il n'y a aucun changement de la pharmacocinétique du méropénem consécutivement à la prise de doses multiples, lorsque les doses sont établies de manière appropriée. Des doses répétées entraînent une accumulation du métabolite. Toutefois, l'importance clinique de cette observation reste à établir. La réduction physiologique de la fonction rénale en raison de l'âge et l'insuffisance rénale consécutive à une maladie entraînent un effet similaire sur la clairance du méropénem (tableau 14).

Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des patients qui présentent une insuffisance rénale

Clairance de la Créatinine (mL/min)	Dose (g)	Intervalle entre les doses (h)	C _{max} (mcg/mL)	ASC _∞ (mcg.h/mL)	t _{1/2} (h)	Clairance Rénal Clr (L/min/kg)	Récupé-ration Urinaire (% dose)
<u>Jour 1</u>							
51-70	1	8	60.9 (25)	115 (21)	1.59 (26)	1.05 (29)	58.1 (18)
26-50	1	12	75.9 (22)	207 (27)	2.12 (29)	0.53 (62)	55.1 (36)
10-25	0.5	12	32.0 (34)	143 (17)	4.61 (33)	0.20 (33)	32.1 (52)
0	0.5	24	41.0 (28)	320 (30)	6.56 (16)		
<u>Jour 4</u>							
51-70	1	8	60.0 (31)	115 (23)	1.45 (23)	0.69 (81)	nd
26-50	1	12	90.6 (32)	229 (31)	2.33 (27)	0.37 (36)	nd
10-25	0.5	12	40.6 (25)	188 (34)	4.87 (30)	0.19 (41)	nd
0	0.5	24	50.7 (38)	306 (26)	7.04 (54)		

moyenne (coefficient de variation); nd : non déterminé

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le poudre sèche entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Méropénem pour injection USP (méropénem) est disponible en fioles pour injection de 30 mL et de 40 mL, qui contiennent suffisamment de méropénem pour administrer 500 mg et 1 g, respectivement, de méropénem anhydre par voie intraveineuse.

Chaque fiole de 1 g de Méropénem pour injection USP contient 1 g de méropénem anhydre sous forme de méropénem trihydraté et 90,2 mg de sodium sous forme de carbonate de sodium, et chaque fiole de 500 mg contient 500 mg de méropénem anhydre sous forme de méropénem trihydraté et 45,1 mg de sodium sous forme de carbonate de sodium

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

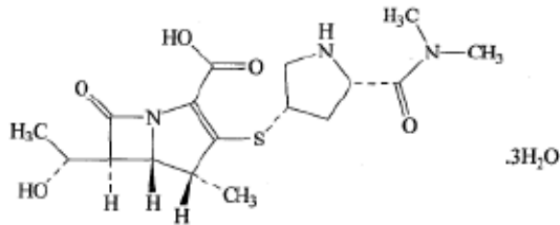
Nom propre : méropénem, USP (sterile)

Nom chimique : (-)-(4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(diméthylcarbamoyl)-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2-carboxylique trihydraté

Formule moléculaire : $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

Masse moléculaire : 437.52 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le méropénem, USP est une poudre cristalline blanche ou jaune pâle qui est soluble dans diméthylformamide et une solution de phosphate de potassium dibasique à 5 %, assez soluble dans l'eau et solution de phosphate de potassium monobasique à 5 %, et pratiquement insoluble dans l'acool, dans l'acétone, dans le chlorure de methylene et l'éther.

Le pH d'une solution aqueuse à 1 % (p/v) se situe entre 4,0 et 6,0. Les valeurs de pKa se situent entre 2,9 et 7,4. Le point de fusion est difficile à déterminer parce que le produit se décompose et change de couleur avant de fondre. Le coefficient de partage n-octanol/eau est faible ($< 1 \times 10^{-3}$).

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques appuyant l'utilisation de méropénem dans les indications approuvées ne sont pas présentés dans la monographie du produit.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le méropénem n'a produit aucun changement important sur le plan biologique dans les essais pharmacologiques généraux suivants.

Essais pharmacologiques *in vitro* sur le système autonome

Les résultats des essais *in vitro* indiquent que le méropénem ne possède pas d'activité histaminergique, acétylcholinergique, alpha-adrénergique ou bêta-adrénergique importante à une concentration de 1×10^{-3} M. Une faible augmentation du tonus musculaire au repos a été observée dans des bandes fundiques isolées chez le rat, indiquant une possibilité d'activité 5-hydroxytryptaminergique.

Essais *in vivo* sur le système sympathique

L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (300 mg/kg) à des chats anesthésiés a entraîné de faibles effets de courte durée sur la membrane nictitante. Ces effets laissent croire qu'une faible activité sympatholytique pourrait être responsable de la baisse passagère de la tension artérielle observée.

Essais pharmacologiques sur l'appareil digestif

Aucun effet sur la motilité gastro-intestinale n'a été observé chez la souris à la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (300 mg/kg).

L'administration par voie intraveineuse d'une dose de méropénem (100 mg/kg) à des chiens beagle mâles (avec des sacs Heidenhain) n'a eu aucun effet sur la sécrétion stimulée d'acide gastrique et est par conséquent peu susceptible de causer une hypersécrétion d'acide.

Fonction cardiovasculaire

Une dose intraveineuse unique de méropénem (300 mg/kg) administrée à des chiens beagle mâles conscients n'a entraîné aucun effet significatif sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'ECG (intervalle P-R), le débit cardiaque, la pression veineuse centrale ou la résistance périphérique totale. La force cardiaque a diminué légèrement, mais cet effet a été jugé non significatif sur le plan biologique. Aucun effet secondaire sur le comportement n'a été observé au cours de cette étude.

L'administration d'une dose intraveineuse de 300 mg/kg pendant deux jours consécutifs à des rats spontanément hypertendus n'a entraîné aucun changement significatif de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque le premier jour. Par contre, la deuxième journée, on a observé une chute de la tension artérielle moyenne deux heures après l'administration de la dose, dont l'importance était à la limite du seuil significatif. Cet effet n'a pas été observé plus tard et a été jugé non significatif sur le plan biologique.

Essais pharmacologiques sur la fonction rénale

Chez des rats mâles à jeun ayant reçu une dose orale de charge de sérum physiologique, une dose unique de méropénem administrée par voie intraveineuse (300 mg/kg) n'a entraîné aucune activité diurétique ou natriurétique ni aucun changement significatif sur le plan biologique des taux urinaires de chlorure ou de potassium. Par conséquent, aucune donnée n'indique la présence d'un effet sur la fonction rénale chez le rat.

Toutefois, l'administration de méropénem sur une longue période a été associée à une augmentation du volume des reins.

Essais pharmacologiques sur le système nerveux central

Le méropénem (dose unique de 300 mg/kg administrée par voie intraveineuse) n'a entraîné aucun changement significatif sur le plan biologique de la fonction du système nerveux central chez les rats et les souris. Il n'a pas modifié la coordination neuro-musculaire, le comportement général ni la température corporelle. Chez les souris, on n'a observé aucun changement significatif du temps de sommeil induit par le barbital sodique ni du courant nécessaire pour provoquer des convulsions toniques des extenseurs.

L'électroencéphalographie (EEG) spontanée et la réponse d'éveil chez les lapins n'ont pas été modifiés à la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de méropénem (1000 mg/kg). L'imipénem (300 mg/kg) a suscité une réponse chez 4 lapins sur 7 et la céfazoline (dose de 300 ou 1000 mg/kg) a entraîné une réponse chez 1 et 6 lapins sur 7, respectivement.

L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (entre 50 et 400 mg/kg) à des souris n'a entraîné aucune potentialisation significative sur le plan biologique des convulsions induites par le métrazole. Par contre, l'imipénem seul (200 mg/kg) ou administré en association avec la cilastatine (400 mg/kg + 400 mg/kg) a entraîné une potentialisation significative des convulsions ($p < 0,05$).

Homéostasie métabolique

Chez des lapins, l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (100 ou 300 mg/kg) n'a causé aucun changement significatif sur le plan biologique du métabolisme du glucose ou du métabolisme lipidique, particulièrement des triglycérides, des phospholipides ou du cholestérol. Une diminution du métabolisme des acides gras libres a été observée chez les animaux qui ont reçu 300 mg/kg, mais elle n'était pas statistiquement significative.

Hémostase

Chez des rats mâles qui ont reçu par voie intraveineuse une dose unique de méropénem (300 mg/kg), on n'a observé aucun effet significatif sur l'agrégation plaquettaire.

Chez des lapins, le méropénem (3×10^{-3} M) n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire en présence d'un supplément d'adénosine diphosphate (ADP) ou de collagène.

Chez des chiens beagle, aucun changement du temps de prothrombine n'a été constaté à la suite de l'administration quotidienne d'une dose de méropénem (21 et 70 mg/kg, par voie intraveineuse pendant 14 jours). Par contre, des changements ont été notés sur le plan des valeurs du temps de céphaline-kaolin aux jours 5 et 14 chez les animaux qui ont reçu une dose de 70 mg/kg. Ces

changements étaient faibles et semblables aux variations observées avant l'administration du médicament.

Une dose unique de méropénem (jusqu'à 300 mg/kg) administrée par voie intraveineuse à des lapins n'a entraîné aucune modification du temps de recalcification, du temps de Quick, du temps de céphaline activé ou du temps de thrombine.

Le méropénem (3×10^{-3} M ou 3×10^{-4} M) n'a pas provoqué l'hémolyse du sang chez le rat.

Fonction respiratoire

Des doses uniques de méropénem (jusqu'à 300 mg/kg, par voie intraveineuse) n'ont eu aucun effet significatif sur la résistance des voies respiratoires, la compliance dynamique ou la bronchoconstriction induite par l'histamine chez les cobayes.

Fonction immunitaire

Le méropénem (300 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant huit jours consécutifs) n'a présenté aucune propriété immunosuppressive chez des souris sensibilisées avec l'oxalzone.

MICROBIOLOGIE

La sensibilité d'un isolat donné au méropénem *in vitro* doit être déterminée par des méthodes standards. Les résultats de l'essai *in vitro* doivent être interprétés à la lumière des maladies infectieuses locales et des lignes directrices de microbiologie clinique. On a montré que le méropénem était efficace contre les microorganismes suivants (Liste 1) dans les infections cliniques comme il est décrit dans la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE. Les données obtenues *in vitro* à partir d'isolats cliniques recueillis entre 2005 et 2011 indiquent que les espèces suivantes demeurent sensibles au méropénem.

Liste 1

Microorganismes Gram-positifs aérobies et facultatifs

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Staphylococcus epidermidis (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptocoques du groupe viridans

Microorganismes Gram-négatifs aérobies et facultatifs

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (y compris les souches productrices de β -lactamase)

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Microorganismes Gram-positifs anaérobies

Clostridium perfringens

Espèces de *Peptostreptococcus*

Microorganismes Gram-négatifs anaérobies

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovatus

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides vulgatus

Prevotella bivia

La littérature de microbiologie médicale décrit la sensibilité *in vitro* au méropénem chez de nombreuses autres espèces bactériennes. Toutefois, l'importance clinique des résultats *in vitro* doit être établie à la lumière des maladies infectieuses locales et des experts en microbiologie clinique ainsi que des lignes directrices professionnelles locales. L'innocuité et l'efficacité cliniques de méropénem n'ont pas été établies pour le traitement des infections causées par les organismes présentés dans la Liste 2.

Liste 2

Microorganismes Gram-positifs aérobies et facultatifs

Streptococcus anginosus

Microorganismes Gram-négatifs aérobies et facultatifs

Enterobacter aerogenes

Les CMI (concentrations minimales inhibitrices) et les CMB (concentrations minimales bactéricides) sont peu influencées par les changements de concentration des inoculats entre 10⁴ et 10⁸ cfu/mL, lorsque les essais sont réalisés dans un bouillon de culture dont le pH est ajusté entre 5 et 7 ou dans un bouillon auquel on a ajouté 50 % de sérum humain. À un pH de 8, seules les CMI et CMB pour les bactéries *P. aeruginosa* ont augmenté.

Des effets post-antibiotiques dus au méropénem après $\geq 0,5$ h ont été observés chez 87 % de toutes les souches, y compris les entérobactéries, les bactéries aérobies Gram-positives, *B. fragilis* et *in vivo* chez des souris neutropéniques infectées avec *P. aeruginosa*.

Des essais *in vitro* ont montré que le méropénem agissait de manière synergique avec les aminosides contre certains isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et certaines entérobactéries. Le méropénem et la vancomycine ont un effet synergique contre certains entérocoques et certaines souches de staphylocoques à coagulase positive et négative, dont celles qui résistent à la méthicilline. Ces essais *in vitro* ont montré que le méropénem n'agissait pas de façon antagoniste avec les aminosides ou la vancomycine contre les bactéries aérobies Gram-négatives et Gram-positives, respectivement.

Évaluation de la résistance

Le méropénem est efficace contre de nombreuses bactéries résistantes à d'autres antibiotiques. Il est efficace contre certaines bactéries dont les mécanismes de résistance sont connus, p. ex. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *N. gonorrhoeae* ou *M. catarrhalis* qui produisent de la β -lactamase; contre les bactéries *H. influenzae* résistantes à l'ampicilline ou qui produisent des β -lactamases et *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline. Le méropénem possède une excellente efficacité contre les souches de staphylocoques, d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* qui expriment des β -lactamases encodées par des chromosomes ou des plasmides. Il n'est pas touché par des souches d'entérobactéries qui produisent des β -lactamases transférables (à médiation plasmidique) hydrolysant la ceftazidime, le céfotaxime et d'autres céphalosporines de troisième génération.

Le repiquage en série dans du méropénem n'a pas entraîné la sélection de bactéries *S. aureus* résistantes. Bien que 10 repiquages en série dans du méropénem aient élevé la CMI d'une souche de *K. pneumoniae*, d'*E. cloacae* et de *S. marcescens*, deux autres études n'ont pas permis de sélectionner d'entérobactéries à CMI élevée au moyen d'une mutation ponctuelle.

La résistance bactérienne au méropénem peut résulter d'un facteur ou plus : 1) d'une baisse de perméabilité des membranes externes des bactéries Gram-négatives (due à une baisse de production de porines); 2) d'une baisse de l'affinité pour les PFP cibles; 3) d'une hausse de l'expression des composantes des pompes d'efflux, et 4) de la production de β -lactamases pouvant hydrolyser les carbapénems.

Méthodes d'évaluation de la sensibilité

Lorsque c'est possible, le laboratoire de microbiologie clinique devrait fournir au médecin les résultats d'essais de sensibilité *in vitro* aux antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux et les cliniques de la région sous forme de rapports réguliers décrivant le profil de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et extra-hospitaliers. Ces rapports devraient aider le médecin à choisir

l'antimicrobien le plus efficace.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour établir les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI devraient être déterminées par une méthode normalisée. Les méthodes normalisées sont fondées sur une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou l'équivalent avec des concentrations d'inoculat normalisées et des concentrations normalisées de méropénem en poudre. Les CMI devraient être interprétées selon les critères du tableau 17.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives qui prévoient la mesure de diamètres de zones fournissent des estimations reproductibles de la sensibilité des microorganismes aux antimicrobiens. L'une de ces méthodes exige l'utilisation de concentrations normalisées d'inoculat. Cette méthode repose sur des disques de papier imprégnés de 10 mcg de méropénem pour évaluer la sensibilité des microorganismes au méropénem. Les résultats doivent être interprétés selon les critères du tableau 17.

Techniques anaérobies

Pour les bactéries anaérobies, la sensibilité au méropénem exprimée en CMI doit être déterminée par des méthodes normalisées. Les CMI obtenues doivent être interprétées selon les critères du tableau 17.

Tableau 17 Critères d'interprétation pour le méropénem

Agent pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (mcg/mL)			Diffusion en gélose (diamètres de la zone en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> ⁺	≤ 1	2	≥ 4	≥ 23	20-22	≤ 19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁺	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16-18	≤ 15
<i>Haemophilus influenzae</i> [*]	≤ 0,5	--	--	≥ 20	--	--
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{*‡}	≤ 0,25	0,5	≥ 1			
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^{*‡} et <i>Streptococcus pyogenes</i> ^{*‡}	≤ 0,5	--	--			
Anaérobies §	≤ 4	8	≥ 16			

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant.

+ Les critères d'interprétation pour les entérobactéries et *P. aeruginosa* sont basés sur un schéma posologique de 1 g toutes les 8 h.

* Si les isolats donnent des valeurs de CMI qui ne sont pas présentes dans le tableau ci-dessus, ils doivent

être soumis à un laboratoire de référence pour une analyse plus poussée.

‡ Aucun critère d'interprétation de la diffusion en gélose (diamètre de la zone) n'a été établi pour l'évaluation de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* et *Streptococcus pyogenes*. Utiliser les résultats obtenus par les techniques de dilution (CMI).

§ Les CMI obtenues avec le bouillon Brucella et sang ou avec la gélose Wilkins-Chalgren (l'ancien milieu de référence) sont considérées comme équivalentes, selon la littérature publiée sur les tests *in vitro* et un essai collaboratif multicentrique pour ces antimicrobiens

Source: CLSI 2013

La sensibilité des staphylocoques au méropénem peut être déduite à partir des résultats obtenus avec la pénicilline et la céfoxitine ou l'oxacilline.

Sensibilité – Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité requièrent l'utilisation de microorganismes de contrôle de la qualité pour la vérification des aspects techniques des méthodes. Le méropénem en poudre normalisé devrait donner les intervalles de valeurs présentés au tableau 18.

Tableau 18 Intervalles acceptables pour le contrôle de la qualité de l'évaluation de la sensibilité (CLSI 2013)

Espèce	Diffusion en gélose (10mcg)	CMI (mcg/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	29-37	-
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	-	0.03-0.12
<i>E. coli</i> ATCC 25922	28-34	0.008-0.06
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	27-33	0.25-1
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	20-28	
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	-	0.03-0.12
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	28-35	0.06-0.25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	-	0.03-0.25 ^{a,#}
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741		0.125-0.5 [#]

[#] CMI par dilution en gélose

^a CMI par dilution en bouillon

TOXICOLOGIE

Tableau 19 Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg IV)	Intervalle de confiance à 95%
Souris	M	2650	2190 - 3120
Souris	F	2950	2460 - 3540
Rat	M	2850	2550 - 3190
Rat	F	3200	2670 - 3840
Lapin	F	>400	
Chien	M/F	environ. 2000	

Toxicité à court terme

Des groupes de six rats Alpk:APfSD (dérivés de Wistar) mâles et femelles ont reçu une dose de 250 mg/kg/jour de méropénem par voie intraveineuse pendant 28 jours. Aucun effet important n'a été observé sur le gain pondéral, la consommation de nourriture, l'hématologie, la chimie du sang et la pathologie associée au médicament. On a administré à des groupes de 12 rats Alpk:APfSD mâles et femelles des doses de méropénem de 120, 240 et 1000 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant trois mois. Dans le groupe ayant reçu une dose de 1000 mg/kg/jour, on a observé une réduction du poids corporel, des modifications dégénératives réversibles minimales des reins ainsi qu'une augmentation du poids relatif des surrénales. Des groupes de chiens beagle (trois mâles et trois femelles) ont reçu des doses de méropénem de 120, 240 et 500 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant 3 mois. À 500 mg/kg/jour, on a observé une faible réduction des indices érythrocytaires associée à une légère augmentation de la fragilité osmotique des globules rouges en l'absence d'effets sur la déformabilité. Ces effets n'ont pas été associés à des changements morphologiques. Des augmentations de la phosphatase alcaline plasmatique, des triglycérides et du poids relatif des reins se sont produites à 240 et 500 mg/kg/jour.

Toxicité à long terme

Des groupes de rats Alpk:APfSD (24 mâles et 24 femelles) ont reçu des doses de méropénem de 60, 240 et 1000 mg/kg/jour pendant 6 mois. Pour toutes les doses, on a observé une diminution du poids des ovaires et une augmentation du poids des surrénales, du *cæcum* et de la rate ainsi qu'une augmentation de l'ALT. À 1000 mg/kg par jour, on a pu faire des observations cliniques et on a noté une diminution de l'AST. À ces changements étaient associées des modifications de l'activité immunitaire ou de l'état de la flore microbienne des animaux résultant de l'activité antibiotique du méropénem ainsi que des lésions et de l'inflammation tissulaires consécutives à l'administration répétée du médicament par voie intraveineuse pendant la période de 6 mois. On a administré à des groupes de 3 ou 4 chiens beagle des doses de méropénem de 1, 20, 60, 240 ou 500 mg/kg/jour pendant six mois. Des augmentations de la phosphatase alcaline sérique et du poids du foie se sont produites aux doses supérieures à 20 mg/kg/jour. Cependant, on n'a observé aucune modification pathologique ni aucune anomalie fonctionnelle.

Toxicité pour la reproduction

Études de fertilité

Quatre groupes de rats Alpk:APfSD (22 mâles et 22 femelles) ont reçu des doses de méropénem de 0, 240, 500 ou 1000 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Les mâles ont été exposés au

médicament pendant 11 semaines avant la période d'accouplement et tout au long de celle-ci. Quant aux femelles, elles ont été exposées pendant 2 semaines avant la période d'accouplement, tout au long de celle-ci et jusqu'au 8^e jour de la gestation. Aucun effet sur l'accouplement, la gestation ou la viabilité des fœtus n'a été observé.

Les femelles gravides qui ont reçu une dose de 300 mg/kg/jour pendant 2 jours consécutifs ont présenté une augmentation de poids normale sans indication de cytologie vaginale ou de saignement anormaux. La fertilité des rats n'a pas été modifiée. Un fœtus est décédé sur un total de 55, ce qui laisse croire que le médicament n'a eu aucun effet abortif. Chez des mâles à qui on a administré le médicament pendant 4 jours, on n'a observé aucune modification significative du poids des vésicules séminales au cours de l'autopsie effectuée le 5^e jour.

Études tératologiques

Quatre groupes de 36 rates Alpk:APfSD accouplées ont reçu des doses de méropénem de 0, 240, 500 ou 750 mg/kg/jour par voie intraveineuse du 6^e au 17^e jour de la gestation. Le 20^e jour de la gestation, 24 de ces rates ont été sacrifiées. On a laissé toutes les autres rates mettre bas et élever leurs petits jusqu'au 21^e jour après la naissance. On n'a observé aucune indication d'embryotoxicité ou de tératogénicité ni aucun effet sur la capacité fonctionnelle des animaux de génération F1.

Le potentiel tératogénique du méropénem chez le lapin n'a pas pu être évalué à cause d'une diarrhée grave. Par conséquent, on a utilisé le macaque de Buffon pour effectuer ces études. Quatre groupes de 12 à 16 guenons ont reçu des doses de méropénem de 0, 120, 240 ou 360 mg/kg/jour par voie intraveineuse du 20^e au 50^e jour après l'accouplement. Une malformation squelettique observée chez un fœtus d'une mère ayant reçu une dose de 360 mg/kg, se rapportant à la soudure proximale des première et deuxième côtes gauches, a été considérée comme fortuite. On n'a noté aucune indication de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Le méropénem traverse la barrière placentaire.

Études périnatales et postnatales

Quatre groupes de 22 rates accouplées ont reçu des doses de méropénem de 0, 240, 500 ou 1000 mg/kg/jour par voie intraveineuse du 17^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation. On a laissé toutes les rates mettre bas et élever leurs petits jusqu'au 21^e jour après la naissance.

Le 35^e jour après la naissance, 22 petits (mâles et femelles) ont été choisis dans chaque groupe pour un croisement F1. Le contenu utérin de toutes les femelles F1 a été examiné le 20^e jour de la gestation. On a noté une réduction de la consommation de nourriture durant la gestation de toutes les femelles F0 de tous les groupes posologiques ainsi qu'une augmentation du gain pondéral durant la lactation, mais seulement chez les femelles F0 ayant reçu des doses de 500 et 1000 mg/kg/jour. On a également observé une réduction du poids corporel durant la maturation des femelles F1 issues des femelles du groupe ayant reçu une dose de 1000 mg/kg/jour. Par contre, on n'a observé aucun effet sur le succès de la gestation, de la parturition ou de la lactation des femelles F0 ou sur le comportement de survie ou la fonction reproductrice de la génération F1.

Études de mutagénicité

On n'a observé aucune indication de mutagénicité dans aucun des cinq essais effectués : mutation

inverse et fréquence de mutation induite chez *S. typhimurium* et *E. coli*, mutation génique dans des cellules cultivées de mammifère, essai cytogénétique *in vitro* et test du micronoyau chez les souris. Tous les essais *in vitro* ont été effectués en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique (S-9). Tous les essais ont porté sur les doses les plus élevées possibles établies d'après des essais préliminaires, à l'exception du test du micronoyau qui a été réalisé avec des doses allant jusqu'à une dose létale déterminée au cours d'études de toxicité aiguë (jusqu'à 2500 mg/kg par voie intraveineuse).

Immunogénicité et allergénicité

Le pouvoir immunisant et allergisant est une caractéristique des β -lactamines. Des essais d'immunogénicité ont montré que le méropénem n'entraîne pas la production d'anticorps IgE inducteurs d'anaphylaxie bien que la production d'anticorps IgG ait été forcée par l'administration concomitante de l'adjuvant complet de Freund. On observe une uniformité de la production d'anticorps IgG dans ces conditions dans des études effectuées chez les lapins et les cobayes. L'absence de réponse dans l'épreuve d'anaphylaxie cutanée passive chez le cobaye peut résulter de la différence du régime d'induction utilisé. L'induction d'IgG par le méropénem et la réactivité croisée (dans des études portant sur des conjugués protéïniques synthétiques) sont semblables à celles qui sont observées avec les autres antibiotiques. Le méropénem a un pouvoir allergisant faible et n'a entraîné aucune sensibilisation par contact.

Puisque les produits de décomposition de certains antibiotiques ont un potentiel immunogénique, des formulations «non fraîches» (24 heures en solution à 25 °C) de méropénem reconstituées avec de l'eau ont fait l'objet d'essais. Comme pour le méropénem fraîchement préparé, on a observé une production d'anticorps IgG dans l'épreuve d'hémagglutination passive, et on n'a noté aucune réaction dans le cadre des épreuves d'anaphylaxie générale active ou d'anaphylaxie cutanée passive.

Néphrotoxicité

Le méropénem n'a causé aucune nécrose tubulaire dans des essais de toxicité aiguë chez le lapin ou dans des études de 6 mois effectuées chez le rat et le chien, ou à la suite de l'administration conjointe de furosémide/glycérol chez le rat. Chez les macaques de Buffon ayant reçu une dose de 500 mg/kg, on a observé une accumulation de graisses de faible à modérée ainsi qu'une faible nécrose tubulaire, mais on n'a noté aucune modification histologique à une dose de méropénem de 180 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard-Ninth Edition. CLSI document M07-A9, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
3. Walkty A, Baxter M, Adam H, Karlowsky JA, Legace-Wiens P, Hoban DJ and Zhanel GG. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian hospitals: CANWARD 2008-2011.
4. Zhanel GG, Adam HJ, Low DE, et al. Antimicrobial susceptibility of 22 746 pathogens from Canadian Hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *J Antimicrob Chemother* 2013;68 Suppl 1:i7-i22.
5. MERREM[®] (meropenem for injection), monographie de produit par AstraZeneca Canada Inc.; Numéro de contrôle: 170782, Date de révision: 17 avril, 2014.
6. RAN-MEROPENEM, monographie de produit par Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.; Numéro de contrôle: 175596, Date de révision: 24 novembre 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Méropénem pour injection USP

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Méropénem pour injection USP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Méropénem pour injection USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Méropénem pour injection USP est utilisé pour le traitement des infections bactériennes touchant les poumons, la vessie et les reins, l'abdomen, la peau, le cerveau (méningite), les organes reproducteurs féminins (y compris les infections survenant après l'accouchement) ainsi que les infections du sang qui pourraient toucher tout l'organisme.

Les effets de ce médicament :

Méropénem pour injection USP empêche la formation de la paroi cellulaire des bactéries, entraînant ainsi la mort des bactéries et une régression de l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Si vous êtes allergique au méropénem ou à l'un des autres ingrédients de Méropénem pour injection USP.

L'ingrédient médicamenteux est :

Méropénem (sous forme de méropénem trihydraté)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Carbonate de sodium

Les formes posologiques sont :

Méropénem pour injection USP est offert en injection intraveineuse (dans une veine de gros calibre) de 500 mg ou de 1 g de méropénem.

Méropénem pour injection USP est présenté en fioles de verre translucide.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Méropénem pour injection USP, mentionnez à votre médecin ou pharmacien :

- Si vous avez déjà fait une réaction allergique à un autre antibiotique, y compris à des pénicillines, des carbapénems ou d'autres céphalosporines;

- Si vous prenez des carbapénems ou de l'acide valproïque;
- Si vous avez des problèmes de santé, en particulier des problèmes avec vos reins;
- Si vous avez déjà souffert de diarrhée après avoir pris d'autres antibiotiques;
- Si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir;
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

- Votre injection ne doit pas être mélangée ni ajoutée à des solutions contenant d'autres médicaments.
- Méropénem pour injection USP n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 3 mois.
- Les injections de Méropénem pour injection USP ne doivent être administrées qu'aux patients auxquels ce médicament a été prescrit.
- Vous ne devez arrêter de recevoir Méropénem pour injection USP que lorsque votre médecin vous le dit.

• Conduite et utilisation de machines

Meropenem a été associé à des effets indésirables tels que des maux de tête ainsi que des mouvements musculaires involontaires, des tremblements et des convulsions pouvant entraîner une perte de connaissance. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines si vous éprouvez de tels symptômes

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris le probénécide (pour la goutte) ou le valproate de sodium (antiépileptique).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Méropénem pour injection USP vous sera administré par un médecin ou une infirmière.

Injection intraveineuse : le médicament sera dissous dans le liquide précisé par votre médecin et vous sera administré par voie intraveineuse (dans une veine) par un professionnel de la santé.

Votre médecin décidera quelle dose exacte vous recevrez. Celle-ci variera selon le type d'infection dont vous souffrez, la région du corps touchée par l'infection et la gravité de l'infection.

Adultes

La dose pour adultes est généralement de 500 mg à 1 g toutes les 8 heures. Pour la méningite (infection du cerveau), la dose est de 2 g toutes les 8 heures.

Chez les enfants âgés de plus de 3 mois et jusqu'à 12 ans, la

dose est fixée en fonction du poids de l'enfant. La dose se situe habituellement entre 10 et 40 mg de Méropénem pour injection USP par kilogramme de poids corporel toutes les 8 heures.

Il peut être nécessaire de réduire la dose de Méropénem pour injection USP si vos reins ne fonctionnent pas bien.

Vos injections devraient normalement être administrées à la même heure chaque jour.

Surdose :

Si vous recevez accidentellement plus que la dose prescrite, vous devez en parler immédiatement à un médecin ou à un pharmacien.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez l'impression qu'une dose a été oubliée durant le traitement, parlez-en au professionnel de la santé (traitant).

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, Méropénem pour injection USP peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires fréquents sont l'inflammation au point d'injection, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'éruption cutanée, les démangeaisons, les maux de tête et les picotements.

Les autres effets secondaires incluent : irritation de la veine dans laquelle Méropénem pour injection USP est injecté, infections fongiques de la bouche ou du vagin, réactions allergiques rares, dommages aux globules rouges dans de très rares cas. Les signes de cet effet comprennent un essoufflement inattendu et/ou des urines de couleur rouge/brune et doivent être immédiatement signalés à votre médecin.

Dans certains cas, Méropénem pour injection USP peut être associé à des changements dans le sang pouvant amener le médecin à effectuer certains tests sanguins.

De très rares cas de crises convulsives ont été rapportés.

Ne vous laissez pas impressionner par la liste des effets secondaires possibles, car il se peut que vous n'en éprouviez aucun.

Si vous remarquez des effets secondaires pendant le traitement par Méropénem pour injection USP, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous éprouvez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante or aqueuse) accompagnée ou non de fièvre et de sensibilité ou douleur abdominale, vous pourriez souffrir d'une

colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). Si cela se produit, cessez de prendre Méropénem pour injection USP et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien*
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	s.o.			
Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité et allergiques graves, parfois mortelles, comportant des symptômes comme une éruption cutanée grave accompagnée ou non d'une forte fièvre, de démangeaisons ou d'urticaire, d'une enflure du visage, des lèvres ou de la langue ou d'autres parties du corps, d'essoufflement, de respiration sifflante ou de difficultés à respirer		√	
	Crises convulsives		√	

rebut du médicament. Avant la préparation des fioles, le médicament doit être conservé à 15°C - 30°C et ne doit pas être congelé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien*	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
Inflammation du côlon causée par une bactérie, Clostridium difficile (colite pseudomembraneuse)		√		
Réactions cutanées graves telles que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (apparition soudaine d'une éruption cutanée grave ou d'ampoules ou de desquamation de la peau. Celles-ci peuvent être associées à une forte fièvre)		√		

**Si vous pensez avoir ces effets secondaires, il est important que vous consultiez votre médecin immédiatement.*

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Méropénem pour injection USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le professionnel de la santé se chargera de l'entreposage, de la préparation, de la distribution, de l'administration et de la mise au

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir le présent document, y compris la monographie complète du produit, préparé à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, SteriMax Inc. au: 1 (800) 881-3550

Ce dépliant a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision: 13 janvier 2015