

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup> **MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP**  
**ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP**

Méropénem pour Injection

Poudre pour solution, 500 mg et 1 g de méropénem, par voie intraveineuse

USP

Antibiotique

**B|BRAUN**

**B. Braun Medical Inc.**  
824 Twelfth Avenue  
Bethlehem, PA 18018-3524 É.-U.

Importé par :

**B. Braun of Canada, Ltd.**  
2000 Ellesmere Road, Unit 16  
Scarborough (Ontario) M1H 2W4

Date d'approbation initiale :  
3 JANVIER 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 266553

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>42</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>42</b>
1.1 Enfants .....	43
1.2 Personnes âgées .....	43
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>43</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>44</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>44</b>
4.1 Considérations posologiques .....	44
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	44
4.3 Reconstitution .....	46
4.4 Administration .....	46
4.5 Dose oubliée .....	49
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>49</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>50</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>50</b>
7.1 Populations particulières .....	53
7.1.1 Femmes enceintes .....	53
7.1.2 Allaitement .....	53
7.1.3 Enfants .....	53
7.1.4 Personnes âgées .....	53
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>54</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	54
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	54
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants .....	55
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	55
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – Enfants .....	55
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	56
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	56
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>57</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	57

9.3	Interactions médicament-comportement .....	57
9.4	Interactions médicament-médicament .....	57
9.5	Interactions médicament-aliment .....	57
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	57
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	57
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>57</b>
10.1	Mode d'action.....	57
10.2	Pharmacodynamie .....	58
10.3	Pharmacocinétique .....	58
10.4	Pharmacologie détaillée .....	64
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>66</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>66</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>67</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>67</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>67</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	67
14.2	Résultats de l'étude.....	67
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	67
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>67</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>71</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>73</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>74</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par les souches sensibles des micro-organismes désignés ci-après :

- **Infections des voies respiratoires inférieures**

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

Pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (non-producteur de  $\beta$ -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*.

Remarque : Méropénem pour injection 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  $\beta$ -lactamase) et *Neisseria meningitidis*.

Remarque : On possède peu de données sur l'efficacité de Méropénem pour injection 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*.

Pour limiter l'émergence de bactéries pharmacorésistantes et maintenir l'efficacité de Méropénem pour injection et d'autres agents antibactériens, Méropénem pour injection ne doit être utilisé pour traiter des infections que lorsque la sensibilité de la bactérie en cause a été confirmée ou est fortement soupçonnée. Il faut tenir compte des résultats des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont connus, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

Le traitement avec Méropénem pour injection 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.

### 1.1 Enfants

**Enfants (≥ 3 mois)** : l'innocuité et l'efficacité de Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP ont été établies dans la population pédiatrique de 3 mois et plus. Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP n'est pas recommandé chez les nourrissons de moins de 3 mois (voir la section [7.1.3 Enfants](#)).

### 1.2 Personnes âgées

**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 la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Méropénem pour injection est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris tout ingrédient non médicamenteux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la [section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- chez les patients qui ont déjà eu des réactions anaphylactiques aux β-lactamines.
- lorsque l'administration de chlorure de sodium peut être cliniquement néfaste (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) sérieuses et parfois mortelles ont été signalées chez des patients qui recevaient un traitement avec une  $\beta$ -lactamine, y compris Méropénem pour injection (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Des crises convulsives et d'autres effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC) ont été signalés pendant le traitement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- L'administration concomitante de Méropénem pour injection et d'acide valproïque ou de divalproex sodique réduit la concentration sérique de l'acide valproïque, ce qui peut augmenter le risque de crises convulsives (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP dans le contenant DUPLEX<sup>®</sup> est conçu pour fournir une dose de 500 mg ou de 1 gramme de méropénem. Si la dose requise de Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP n'égal pas 500 mg ou 1 gramme, ce produit n'est pas recommandé et une autre formulation de méropénem doit être envisagée.

#### 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 (voir le tableau 1). Des doses allant jusqu'à 2 g aux 8 heures ont été administrées. Méropénem pour injection doit être administré par perfusion intraveineuse pendant environ 15 à 30 minutes.

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  $\leq$  2 mcg/mL).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée chez les adultes est présentée au tableau 1.

**Tableau 1: Dose recommandée chez les adultes**

Type d'infection	Dose	Intervalle posologique
Voies urinaires (compliquée)	500 mg	Toutes les 8 heures
Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées	500 mg	Toutes les 8 heures
Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées	500 mg	Toutes les 8 heures
Gynécologique et pelvipéritonite	500 mg	Toutes les 8 heures
Voies respiratoires inférieures		
Pneumonie extrahospitalière	500 mg	Toutes les 8 heures
Pneumonie nosocomiale	1 g	Toutes les 8 heures
Infections intra-abdominales compliquées	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 2).

**Tableau 2 : 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 à 2 000 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 24 heures

Le méropénem est éliminé par hémodialyse et hémofiltration; s'il est nécessaire d'administrer un traitement continu avec Méropénem pour injection, 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 la section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### Enfants (≥ 3 mois)

Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP dans le contenant DUPLEX® est conçu pour fournir une dose de 500 mg ou de 1 gramme de méropénem. Le méropénem ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de trois 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 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 3). Chez les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg, la posologie est la même que celle des adultes. Méropénem pour injection doit être administré par perfusion intraveineuse pendant environ 15 à 30 minutes.

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* (CMI ≤ 2 mcg/mL).

**Tableau 3 : Posologie chez les enfants**

Type d'infection	Dose (mg/kg)	Intervalle posologique
Voies urinaires (compiquée)	10	Toutes les 8 heures
Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées	10-20	Toutes les 8 heures
Pneumonie extrahospitalière	10-20	Toutes les 8 heures
Infections intra-abdominales compliquées	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.

### 4.3 Reconstitution

Après la reconstitution (activation) (selon les instructions de la section [4.4 Administration](#)), les doses fournies équivalent à 500 mg et 1 gramme de méropénem anhydre (ajouté sous forme de méropénem trihydraté).

#### Compatibilité

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

#### Entreposage et stabilité

Il faut utiliser des solutions de Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP fraîchement préparées. Après la reconstitution (activation) du produit dans le contenant DUPLEX<sup>®</sup>, le produit conserve une puissance satisfaisante pendant 1 heure à une température allant jusqu'à 25 °C (77 °F) ou pendant 15 heures à une température allant jusqu'à 5 °C (41 °F). Les solutions de Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP pour administration intraveineuse ne doivent pas être congelées.

### 4.4 Administration

#### Instructions importantes pour l'administration

- Ne pas utiliser dans une connexion en série. Cela pourrait causer une embolie gazeuse si de l'air résiduel est aspiré du premier contenant avant que l'administration du liquide du deuxième contenant ne soit terminée. Si l'administration est contrôlée par une pompe, des mesures supplémentaires devront être prises pour s'assurer d'arrêter le pompage avant que le contenant ne soit vide, sans quoi une embolie gazeuse pourrait survenir.
- Ne pas introduire d'additifs dans le contenant DUPLEX<sup>®</sup>.
- Administrer Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP par voie intraveineuse, pendant environ 15 à 30 minutes.

Cette solution reconstituée est destinée à une utilisation intraveineuse seulement.

Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale afin de déceler la présence de particules étrangères et de décoloration.

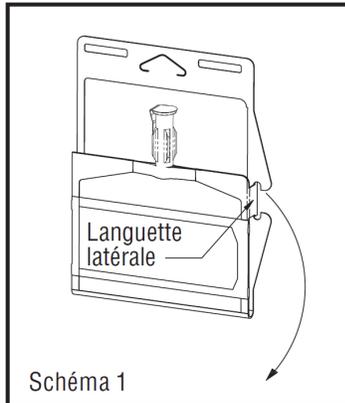
Utiliser uniquement si la solution est limpide et si le contenant et les joints sont intacts.

#### Entreposage du contenant DUPLEX<sup>®</sup>

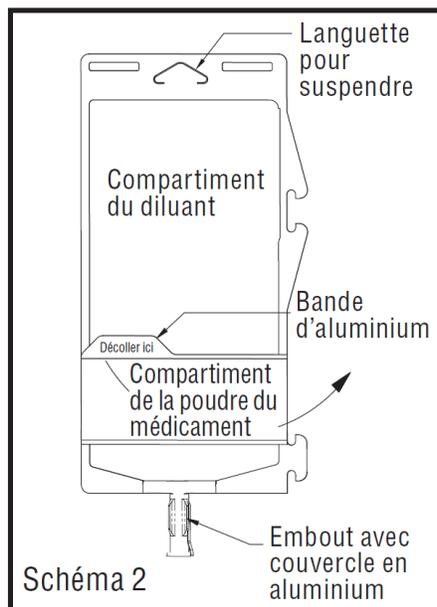
- Pour éviter une activation accidentelle, le contenant DUPLEX<sup>®</sup> doit demeurer en position repliée jusqu'à la réalisation de l'activation.

#### Étiquette du patient et inspection de la poudre du médicament/du diluant

- Apposer l'étiquette du patient sur le côté en aluminium du contenant. Manipuler avec soin pour éviter l'activation. Ne pas recouvrir aucune partie de la bande d'aluminium avec l'étiquette du patient.
- Débloquer la languette latérale et déplier le contenant DUPLEX<sup>®</sup> (voir le *schéma 1*).



- Inspecter visuellement le compartiment du diluant pour déceler la présence de toute particule.
- Utiliser uniquement si le contenant et les joints sont intacts.
- Pour inspecter la poudre du médicament à la recherche de corps étrangers ou d'une décoloration, retirer la bande d'aluminium du compartiment du médicament (voir le schéma 2).

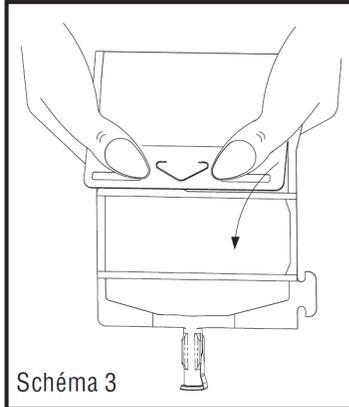


- Protéger de la lumière après avoir retiré la bande d'aluminium.

Remarque : Si la bande d'aluminium est retirée, le contenant doit être replié et la languette latérale verrouillée jusqu'à ce qu'il soit prêt à être activé. Le produit doit ensuite être utilisé dans les 7 jours suivants à la température ambiante, mais pas au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

#### Reconstitution (activation)

- Ne pas utiliser le produit directement après son retrait du réfrigérateur; le laisser s'équilibrer à la température ambiante avant de l'utiliser chez le patient.
- Déplier le contenant DUPLEX® et pointer l'orifice d'administration vers le bas. Replier le contenant DUPLEX®, de la languette de suspension jusqu'à la ligne de démarcation du diluant, afin d'emprisonner tout l'air situé au-dessus du pli. Pour activer, presser le compartiment du diluant replié jusqu'à ce que le sceau entre le diluant et la poudre s'ouvre, libérant le diluant dans le compartiment de la poudre du médicament (voir le schéma 3).

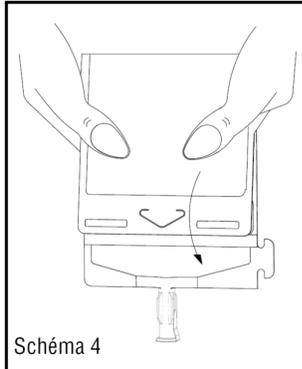


- Agiter le mélange liquide-poudre jusqu'à la dissolution complète de la poudre du médicament.

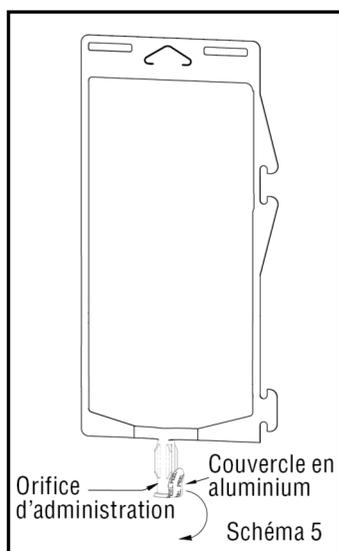
Remarque : Après la reconstitution (activation), le produit doit être utilisé dans l'heure qui suit s'il est conservé à la température ambiante ou dans les 15 heures suivantes s'il est conservé au réfrigérateur.

#### Administration

- Inspecter visuellement la solution reconstituée pour déceler la présence de particules.
- Pointer l'orifice d'administration vers le bas. Replier le contenant DUPLEX®, de la languette de suspension jusqu'à la ligne de démarcation de la solution, afin d'emprisonner tout l'air situé au-dessus du pli. Presser le contenant DUPLEX® replié jusqu'à ce que le sceau entre la solution du médicament reconstituée et l'orifice du dispositif s'ouvre, libérant le liquide dans ce dernier (voir le schéma 4).



- Avant de fixer le dispositif de perfusion IV, s'assurer qu'il n'y a pas de microfuites en pressant fermement le contenant. En cas de fuites, jeter le contenant et la solution car la stérilité pourrait être compromise.
- En utilisant une technique aseptique, détacher le couvercle en aluminium de l'orifice d'administration et fixer le dispositif d'administration stérile (voir le schéma 5).



- Consulter les directives d'utilisation accompagnant la tubulure d'administration.

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible après l'heure prévue et les doses subséquentes doivent être administrées à 8 heures d'intervalle de la nouvelle heure d'administration.

### 5 SURDOSAGE

Le surdosage intentionnel de Méropénem pour injection 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 administrée par voie intraveineuse toutes les 8 heures à des patients adultes dont la fonction rénale était normale, et de 40 mg/kg toutes les 8 heures chez des enfants dont la fonction rénale était 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 la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

En cas de surdosage, il faut interrompre l'administration de Méropénem pour injection et avoir recours à un traitement de soutien général jusqu'à ce que l'élimination rénale ait lieu.

Méropénem pour injection et son métabolite sont facilement dialysables et efficacement éliminés par hémodialyse. Cependant, aucune information n'est disponible sur l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter le surdosage.

La DL<sub>50</sub> intraveineuse du méropénem chez les souris et les rats est supérieure à 2 500 mg/kg et est d'environ 2 000 mg/kg chez le chien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour solution/500 mg ou 1 g/méropénem	Compartiment du médicament : carbonate de sodium  Compartiment du diluant <sup>1</sup> : chlorure de sodium, eau pour injection

<sup>1</sup> Le compartiment de diluant contient une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP est emballé dans un contenant stérile, apyrogène et à dose unique appelé Duplex<sup>®</sup>, comprenant deux compartiments, l'un renfermant le méropénem et l'autre 50 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % (diluant).

Après la reconstitution (activation) du produit, chaque dose de 500 mg de Méropénem pour injection dans le contenant Duplex<sup>®</sup> fournira 500 mg de méropénem et une teneur totale en sodium de 245,1 mg (10,7 mEq) et chaque dose de 1 gramme de Méropénem pour injection dans le contenant Duplex<sup>®</sup> fournira 1 gramme de méropénem et une teneur totale en sodium de 290,2 mg (12,6 mEq).

L'osmolalité de la solution reconstituée de Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP est d'environ 356 mOsmol/kg pour la dose de 500 mg et d'environ 417 mOsmol/kg pour la dose de 1 gramme.

Le contenant Duplex<sup>®</sup> est un contenant souple à deux compartiments. Après avoir retiré la bande d'aluminium détachable, activé les sceaux et bien mélangé la solution, le produit pharmacologique reconstitué est hyperosmotique et est destiné à un seul usage intraveineux. La couche en contact avec le produit (diluant et médicament) est un mélange de caoutchouc thermoplastique et de copolymère d'éthylène de polypropylène qui ne contient aucun plastifiant.

Le contenant Duplex<sup>®</sup> n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel, du PVC ou du Di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP).

Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP est offert en boîtes de 24 unités.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE SÉRIEUSES ET PRÉCAUTIONS »](#) de la section 3.

### Généralités

Comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de Méropénem pour injection peut entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. 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.

On ne devrait pas utiliser Méropénem pour injection afin de 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*, des doses plus élevées sont recommandées 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  $\leq$  2 mcg/mL) (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [15 MICROBIOLOGIE](#)). Il faut faire preuve de prudence chez les patients gravement malades qui présentent une infection des voies respiratoires inférieures connue ou soupçonnée causée par *Pseudomonas aeruginosa*.

Chaque dose de 500 mg de Méropénem pour injection et chlorure de sodium injectable fournit 245,1 mg (10,7 mEq) de sodium et chaque dose de 1 gramme de Méropénem pour injection et chlorure de sodium injectable fournit 290,2 mg (12,6 mEq) de sodium. Aux doses habituelles recommandées de 500 mg ou 1 000 mg toutes les 8 heures, les patients recevraient entre 735 mg/jour et 870 mg/jour (32 mEq et 38 mEq) de sodium.

Il ne faut pas utiliser Méropénem pour injection et chlorure de sodium injectable chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, les patients âgés et les patients nécessitant un apport restreint en sodium.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines, il faut tenir compte du fait que des maux de tête, des paresthésies et des convulsions ont été signalés avec l'utilisation de Méropénem pour injection.

### **Gastro-intestinal**

#### **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 pour injection. 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 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 qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### **Immunitaire**

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) sérieuses et parfois mortelles ont été signalées chez des patients qui recevaient un traitement avec une  $\beta$ -lactamine, y compris Méropénem pour injection. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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  $\beta$ -lactamine. Avant d'entreprendre un traitement avec Méropénem pour injection, il convient de se renseigner soigneusement sur les réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines, aux céphalosporines,

aux autres  $\beta$ -lactamines et aux autres allergènes. En présence d'une réaction allergique à Méropénem pour injection, 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 intraveineux et des antihistaminiques et, au besoin, de dégager les voies respiratoires en ayant recours à l'intubation.**

### **Surveillance et tests de laboratoire**

L'emploi de Méropénem pour injection peut entraîner des résultats positifs pour le test de Coombs direct ou indirect.

### **Neurologique**

#### ***Crises convulsives***

Méropénem pour injection, comme toutes les autres  $\beta$ -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 pour injection 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 pour injection.

#### ***Interaction avec l'acide valproïque***

Des rapports de cas publiés 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 pour injection est nécessaire, un traitement anticonvulsivant additionnel devrait être envisagé. L'utilisation concomitante d'acide valproïque ou de valproate de sodium et de Méropénem pour injection n'est pas recommandée (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Rénal**

Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

### **Sensibilité/résistance**

#### ***Développement de bactéries pharmacorésistantes***

Prescrire Méropénem pour injection en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients et risque de contribuer à l'apparition de bactéries pharmacorésistantes.

### **Peau**

Des réactions cutanées indésirables graves (RCIG), comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome DRESS (réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux), l'érythème polymorphe et la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), ont été signalés chez des patients recevant Méropénem pour injection (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si des signes et symptômes évoquant ces réactions apparaissent, il faut cesser immédiatement le traitement par Méropénem pour injection et envisager un autre traitement.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Méropénem pour injection ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et le macaque de Buffon à des doses allant jusqu'à 1 000 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.

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Enfants**

#### **Enfants (≥ 3 mois) :**

L'innocuité et l'efficacité de Méropénem pour injection ont été établies dans la population pédiatrique de 3 mois et plus. Méropénem pour injection n'est pas recommandé chez les nourrissons de moins de 3 mois.

L'emploi de Méropénem pour injection 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 pour injection 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 la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Remarque : 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.

### **7.1.4 Personnes âgées**

#### **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 la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Chaque dose de 500 mg de Méropénem pour injection et chlorure de sodium injectable fournit 245,1 mg (10,7 mEq) de sodium et chaque dose de 1 gramme de Méropénem pour injection et chlorure de sodium injectable fournit 290,2 mg (12,6 mEq) de sodium. Aux doses habituelles recommandées de 500 mg ou 1 000 mg toutes les 8 heures, les patients recevraient entre 735 mg/jour et 870 mg/jour (32 mEq et 38 mEq) de sodium. La population gériatrique peut répondre avec une natriurèse émoussée face à la charge en sel. Cela peut être important sur le plan clinique en ce qui concerne des maladies comme l'insuffisance cardiaque congestive.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Méropénem pour injection est généralement bien toléré. De nombreux patients recevant Méropénem pour injection 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 pour injection 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, nécrolyse épidermique toxique, réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, et pustulose exanthématique aiguë généralisée qui nécessitent l'arrêt immédiat de la prise du médicament et l'administration du traitement standard.

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.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité du méropénem a été évaluée dans un programme d'essais cliniques comptant 3 187 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 4 872 patients traités par le méropénem par voie intraveineuse ou intramusculaire (5 026 expositions au traitement) concordaient généralement avec les résultats antérieurs.

Le tableau 5 présente un résumé des effets indésirables observés au cours des essais cliniques, qui étaient liés au traitement par le méropénem selon l'investigateur (possiblement, probablement ou clairement) et qui sont survenus à une fréquence supérieure à 0,2 % chez les 3 187 patients traités par le 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 5 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques sur le méropénem à une fréquence  $\geq 0,2$  % (N = 3 187 patients) et à une fréquence  $\geq 0,1$  % seulement observée parmi les cas de la base de données étendue d'essais cliniques (N = 4 872 patients)**

Classe de système ou d'organe	Fréquence <sup>1</sup>	Effet <sup>2</sup>
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocythémie <sup>3</sup>
	Peu fréquent	Éosinophilie, thrombocytopenie, leucopenie, neutropénie
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Diarrhée (2,5 %), nausées/vomissements (1,2 %)
	Peu fréquent	Douleur abdominale
Troubles généraux et affections au point d'administration	Fréquent	Fièvre, inflammation au point d'injection (1,6 %)
	Peu fréquent	Phlébite/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, convulsions
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée (1,1 %)
	Peu fréquent	Urticaire (0,3 %), prurit

<sup>1</sup> Classification de la fréquence selon le CIOMS III (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) : 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  $< 1$  %)

<sup>2</sup> Terme préconisé par le *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. L'incidence est fournie lorsque disponible.

<sup>3</sup> Observé dans la base de données étendue d'essais cliniques à une fréquence  $\geq 0,1$  %, n = 4 872 patients (5 026 expositions au traitement par le méropénem)

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

#### Enfants ( $\geq 3$ mois) :

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

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

**Troubles hématologiques et du système lymphatique** : agranulocytose

**Troubles gastro-intestinaux** : constipation

**Troubles généraux et affections au point d'administration** : frissons, infection, douleur au point d'injection et œdème au point d'injection

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : œdème périphérique

**Troubles du système nerveux** : agitation, étourdissements, hallucinations, neuropathie, altération du goût

**Troubles rénaux et urinaires** : insuffisance rénale

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : sudation

#### 8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – Enfants

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmacologique.

## 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

### Conclusions des essais cliniques

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 le méropénem et observées chez au moins 0,2 % des patients sont résumées dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Modifications indésirables des constantes hématologiques et chimiques liées au méropénem à une fréquence  $\geq 0,2$  % (N = 3 187 patients)**

Modifications des constantes biologiques <sup>1</sup>	Fréquence <sup>2</sup>
<b>Chimiques :</b>	
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 du taux sanguin de la créatinine	Peu fréquente
Hausse du taux de lactico-déshydrogénase	Fréquente
Hausse du taux des transaminases	Fréquente
<b>Hématologiques :</b>	
Augmentation du nombre d'éosinophiles	Fréquente
Temps de céphaline anormal	Peu fréquent
Diminution du nombre de plaquettes	Peu fréquente
Augmentation du nombre de plaquettes	Fréquente
Temps de prothrombine anormal	Peu fréquent
Diminution du nombre de globules blancs	Peu fréquente

<sup>1</sup> Terme préconisé par le *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

<sup>2</sup> 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  $< 1$  %)

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été notés après l'homologation du 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 psychiatriques

Délire

## Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées graves, telles que le syndrome DRESS (réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux), la pustulose exanthématique aiguë généralisée, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Mis à part le probénécide et l'acide valproïque, aucun autre médicament n'a fait l'objet d'études d'interactions médicamenteuses.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments cités dans cette section sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

- **Probénécide**

Le probénécide agit 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 pour injection 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 la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'emploi de Méropénem pour injection peut entraîner des résultats positifs pour le test de Coombs direct ou indirect.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le méropénem est un antibiotique à large spectre de la famille des carbapénems résistants à la  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamases à sérine (pénicillinases et céphalosporinases) produites par les bactéries Gram-positives et Gram-négatives.

## 10.2 Pharmacodynamie

Il a été démontré que le pourcentage de temps d'un intervalle posologique pendant lequel la concentration plasmatique non liée du méropénem dépasse la concentration minimale inhibitrice (CMI) du méropénem contre le micro-organisme infectieux corrèle le mieux avec l'efficacité chez les animaux et dans les modèles d'infection *in vitro*.

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du méropénem est caractéristique de celle des  $\beta$ -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 bonne 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 7 présente les paramètres pharmacocinétiques observés à la suite de l'administration de trois doses de méropénem (voir également le tableau 9).

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des volontaires en bonne santé à la suite d'une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes**

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	ASC <sup>∞</sup> (mcg.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Volume de distribution à l'état d'équilibre V <sub>éq</sub> (L)	Clairance plasmatique Cl <sub>p</sub> (mL/min)	Clairance rénale Cl <sub>r</sub> (mL/min/kg)	Récupération urinaire (% de la dose)
500	22,5 (21)	27,1 (15)	0,97 (13)	20,2 (16)	314 (15)	3,05 (20)	73 (12)
1 000	48,6 (16)	60,8 (16)	0,96 (14)	18,9 (10)	280 (16)	2,52 (15)	69 (6)
2 000	115 (20)	153 (15)	1,18 (8)	15,8 (20)	205 (18)	1,73 (12)	65,4 (18)

Moyenne (coefficient de variation)

## Absorption

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 8).

**Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des volontaires en santé à la suite de l'administration de doses multiples (1 000 mg) par perfusion intraveineuse\***

Jour	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	ASC <sub>∞</sub> (mcg.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Clairance plasmatique (Clp) (mL/min)	Récupération urinaire (% de la 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 de sexe masculin 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 plasmatique du méropénem en fonction du temps après une perfusion de 30 minutes sont présentées au tableau 9.

L'administration d'un bolus de méropénem par voie intraveineuse pendant 5 minutes à des volontaires de sexe masculin 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 céphalorachidien 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 céphalorachidien, après l'administration intraveineuse des doses recommandées, dépassent les concentrations requises pour inhiber les bactéries sensibles.

Remarque : Consulter le tableau 10 pour connaître les concentrations de méropénem dans divers tissus et liquides organiques. Consulter la section [15 MICROBIOLOGIE](#) pour connaître les seuils de sensibilité.

**Tableau 9 : Concentrations plasmatiques en fonction du temps pendant et après une perfusion de différentes doses de méropénem sur 30 minutes chez des volontaires**

	500 mg	1 000 mg	2 000 mg
Temps (h)	Concentration moyenne ± É.-T. (mcg/mL)	Concentration moyenne ± É.-T. (mcg/mL)	Concentration moyenne ± É.-T. (mcg/mL)
Avant la dose	ND	ND	ND
0,083	5,43 ± 3	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 ± 0,8	6,22 ± 1,4	-
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 ± 1,2
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 détectable; - : non mesuré

**Tableau 10 : 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
Col de l'utérus	0,5	2	7	5,4-8,5
Trompe de Fallope	0,5	9	1,7	0,3-3,4
Peau	0,5	22	3,3	0,5-12,6
Peau	1	10	5,3	1,3-16,7
Côlon	1	2	2,6	2,5-2,7
Bile	1	7	14,6 (3 h)	4,0-25,7
Vésicule biliaire	1	1	-	3,9
Liquide interstitiel	1	5	26,3	20,9-37,4
Liquide péritonéal	1	9	30,2	7,4-54,6
Poumon	1	2	4,8 (2 h)	1,4-8,2

**Tableau 10 : Concentrations de méropénem dans certains tissus ou liquides organiques (plus hautes concentrations observées) (suite)**

Tissu	Dose (g)	Nombre d'échantillons	Moyenne [mcg/mL ou mcg/(g)]*	Échelle [mcg/mL ou mcg/(g)]
Muqueuse bronchique	1	7	4,5	1,3-11,1
Muscles	1	2	6,1 (2 h)	5,3-6,9
Fascia	1	9	8,8	1,5-20
Valvules cardiaques	1	7	9,7	6,4-12,1
Myocarde	1	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	4	0,2 (2 h)	0,1-0,3

\* après 1 heure à moins d'indication contraire (moyenne [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 du méropénem diminuent pour atteindre 1 mcg/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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 mcg/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 [<sup>14</sup>C]. 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 en santé ont entraîné une augmentation ou une diminution de la flore fécale, ou n'ont entraîné aucun changement, selon le microorganisme. Les modifications observées étaient minimales et sont disparues après l'interruption de l'administration du méropénem. Le méropénem est présent dans la bile à des concentrations allant jusqu'à 25 mcg/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.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (≥ 3 mois) :** la pharmacocinétique du 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 11).

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

**Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez les enfants**

Âge	Dose (mg/kg)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	ASC <sub>∞</sub> (mcg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Volume de distribution (V <sub>éq</sub> )* (L/kg)	Clairance plasmatique (Cl <sub>p</sub> )* (mL/min/kg)	Récupération urinaire (% de la 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 (29)	1,7 (30)	0,449 (12)	4 (30)	37,5 aucun CV %
	40	125 (48)	228 (80)	2,3 (59)	0,48 (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 (25)	75 (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)

**Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez les enfants (suite)**

Âge	Dose (mg/kg)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	ASC <sub>∞</sub> (mcg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Volume de distribution (V <sub>éq</sub> )* (L/kg)	Clairance plasmatique (Cl <sub>p</sub> )* (mL/min/kg)	Récupération urinaire (% de la dose)
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 (4)	0,375 (16)	5,8 (24)	55,3 (16)
	40	79 (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 (19)	1 (24)	0,414 (16)	6,4 (8)	50,3 (12)

Moyenne (coefficient de variation)

\* V<sub>éq</sub>, Cl<sub>p</sub> normalisée 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 12). Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie selon l'état de la fonction rénale.

**Tableau 12 : 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 (âgés, ans)	Clairance de la créatinine (mL/min)	DFG* (mL/min)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	ASC <sub>∞</sub> (mcg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L)	Récupération urinaire (% de la dose)	Clairance rénale Cl <sub>r</sub> (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 (17)	58,3 (17)	1,29 (14)	14,5 (17)	67,3 (7)	1,51 (11)

Moyenne (coefficient de variation)

\* 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 le 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 la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Une étude pharmacocinétique sur le 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 13).

**Tableau 13 : 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 <sub>max</sub> (mcg/mL)	ASC <sub>∞</sub> (mcg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Clairance rénale Clr (mL/min/kg)	Récupération urinaire (% de la 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 (34)	143 (17)	4,61 (33)	0,2 (33)	32,1 (52)
0	0,5	24	41 (28)	320 (30)	6,56 (16)		
<u>Jour 4</u>							
51-70	1	8	60 (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 (38)	0,19 (41)	nd
0	0,5	24	50,7 (38)	306 (26)	7,04 (54)		

Moyenne (coefficient de variation); nd = non déterminée

#### 10.4 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  $1 \times 10^{-3}$  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.

### Pharmacologie 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 neuromusculaire, 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 modifiées à la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de méropénem (1 000 mg/kg). L'imipénem (300 mg/kg) a suscité une réponse chez 4 lapins sur 7 et la céfazoline (dose de 300 ou 1 000 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 ( $3 \times 10^{-3}$  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 ( $3 \times 10^{-3}$  M ou  $3 \times 10^{-4}$  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'oxazalone.

### **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver l'unité inactivée à une température située entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F). [Voir la température ambiante contrôlée USP.] Protéger du gel.

Pour connaître les conditions d'entreposage après la reconstitution, veuillez consulter la section 4.3 Reconstitution.

### **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : méropénem

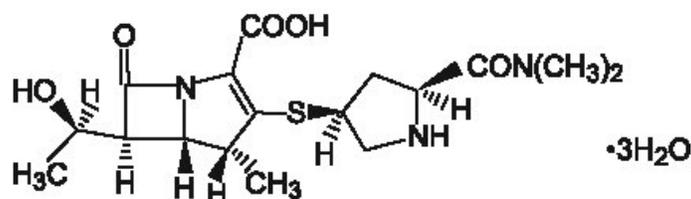
Nom chimique : acide (-)-(4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(diméthylcarbamoyl)-3-pyrrolidiny]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{17}H_{25}N_3O_5S \bullet 3H_2O$

437,52 g/mol (trihydraté)

383,46 g/mol (anhydraté)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le méropénem trihydraté est une poudre cristalline blanche ou jaunâtre qui est soluble dans une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, assez soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol absolu, et pratiquement insoluble dans l'éther.

Le pH d'une solution aqueuse à 1 % (p/v) se situe entre 4,0 et 6,0. Les valeurs de pKa sont 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 ( $< 1 \times 10^{-3}$ ).

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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

#### 14.2 Résultats de l'étude

Consulter la section 14.1.

#### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

### 15 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 [1 INDICATIONS](#). 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  $\beta$ -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 du 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  $10^4$  et  $10^8$  ufc/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  $\beta$ -lactamase; contre les bactéries *H. influenzae* résistantes à l'ampicilline ou qui produisent des  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamases encodées par des chromosomes ou des plasmides. Il n'est pas touché par des souches d'entérobactéries qui produisent des  $\beta$ -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  $\beta$ -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'épreuves 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 extrahospitaliers. 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 15.

## 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 devraient être interprétés selon les critères du tableau 14.

## Techniques pour les microorganismes 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 14.

**Tableau 14 : 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 15.

**Tableau 15 : Intervalles acceptables pour le contrôle de la qualité de l'évaluation de la sensibilité (CLSI 2013)**

Espèce	Diffusion en gélose (10 mcg)	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

**Tableau 15 : Intervalles acceptables pour le contrôle de la qualité de l'évaluation de la sensibilité (CLSI 2013) (suite)**

Espèce	Diffusion en gélose (10 mcg)	CMI (mcg/mL)
<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 <sup>a,#</sup>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	-	0,125-0,5 <sup>#</sup>

# CMI par dilution en gélose

<sup>a</sup> CMI par dilution en bouillon

#### 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.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

**Tableau 16 : Toxicité aiguë**

Espèce	Sexe	DL50 (mg/kg par voie intraveineuse)	Intervalle de confiance à 95 %
Souris	M	2 650	2 190-3 210
Souris	F	2 950	2 460-3 540
Rat	M	2 850	2 550-3 190
Rat	F	3 200	2 670-3 840
Lapin	F	> 400	--
Chien	M/F	Environ 2 000	--

### Toxicité à court terme

Des groupes de rats Alpk:APfSD (dérivés de Wistar) (6 mâles et 6 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 1 000 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant trois mois. Dans le groupe ayant reçu une dose de 1 000 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 1 000 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 cœcum et de la rate ainsi qu'une augmentation de l'ALT. À 1 000 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 6 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.

**Génotoxicité** : on n'a observé aucune indication de mutagénicité dans aucune des cinq épreuves effectuées : 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. Toutes les épreuves *in vitro* ont été effectuées en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique (S-9). Toutes les épreuves 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 2 500 mg/kg par voie intraveineuse).

## **Toxicité pour la reproduction et le développement :**

### 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 1 000 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation. Le 20<sup>e</sup> jour de la gestation, 24 de ces rates ont été tuées. On a laissé toutes les autres rates mettre bas et élever leurs petits jusqu'au 21<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> au 50<sup>e</sup> 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 1 000 mg/kg/jour par voie intraveineuse du 17<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour de la lactation. On a laissé toutes les rates mettre bas et élever leurs petits jusqu'au 21<sup>e</sup> jour après la naissance.

Le 35<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 1 000 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 1 000 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.

### **Toxicologie particulière :**

#### Immunogénicité et allergénicité

Le pouvoir immunisant et allergisant est une caractéristique des  $\beta$ -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 protéiniques 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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. Méropénem pour injection ( fioles de 500 mg et de 1 g), numéro de contrôle 228648, monographie de produit, Fresenius Kabi Canada Ltd. (25 juin 2019).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP

##### Méropénem pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet de **MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions allergiques graves et parfois mortelles sont survenues chez des patients prenant Méropénem pour injection. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les patients qui ont déjà eu une réaction allergique à d'autres antibiotiques, y compris la pénicilline, les carbapénems ou d'autres céphalosporines (voir la section [Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP?](#)).
- Des convulsions et d'autres réactions neurologiques ont été signalées chez des patients prenant Méropénem pour injection. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les patients présentant des problèmes rénaux ou des lésions cérébrales.
- Méropénem pour injection peut diminuer l'efficacité de l'acide valproïque ou du divalproex sodique. Cela peut accroître le risque de convulsions.

#### Pour quoi MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP est-il utilisé?

Méropénem pour injection USP est utilisé pour traiter les infections bactériennes des organes suivants :

- Poumons
- Vessie
- Reins
- Abdomen
- Peau
- Cerveau (méningite)
- Organes reproducteurs féminins. Cela comprend les infections qui surviennent pendant l'accouchement.
- Sang

Les antibiotiques comme Méropénem pour injection sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à utiliser Méropénem pour injection en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de Méropénem pour injection peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par Méropénem pour injection (résistance). Cela signifie que Méropénem pour injection pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.

## **Comment MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP agit-il?**

Méropénem pour injection empêche la formation de la paroi cellulaire bactérienne. Cela provoque la mort des bactéries et réduit l'infection.

## **Quels sont les ingrédients dans MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP?**

Ingrédients médicinaux : méropénem

Ingrédients non médicinaux : carbonate de sodium, chlorure de sodium, eau pour injection

## **MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP est offert sous les formes posologiques suivantes :**

Poudre pour solution : 500 mg et 1 g

Solution (diluant) : environ 50 mL de chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP

## **Ne prenez pas MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP si :**

- vous êtes allergique au méropénem ou à l'un des autres ingrédients de Méropénem pour injection.
- vous êtes allergique à une classe d'antibiotiques appelés  $\beta$ -lactamines. Cela peut comprendre les pénicillines, les carbapénems ou d'autres céphalosporines.
- La prise de chlorure de sodium peut entraîner des effets secondaires nuisibles.

## **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

### **Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- 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 avec vos reins ou votre foie;
- si vous avez déjà souffert de diarrhée après avoir pris d'autres antibiotiques;
- si vous avez des antécédents de crises convulsives;
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive;
- si vous nécessitez un apport restreint en sodium;
- si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

### **Autres mises en garde à connaître :**

- **Pendant votre traitement par Méropénem pour injection :**
  - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez une éruption cutanée grave ou des cloques.

- Votre injection ne doit pas être mélangée ou ajoutée à des solutions contenant d'autres médicaments.
- Méropénem pour injection n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 3 mois.
- Méropénem pour injection ne doit être administré qu'au patient auquel ce médicament a été prescrit.
- Vous devez arrêter de recevoir Méropénem pour injection que lorsque votre professionnel de la santé vous le dit.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

- Méropénem pour injection est connu pour causer des maux de tête et des mouvements musculaires involontaires, des tremblements et des crises convulsives pouvant entraîner une perte de connaissance. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines si vous éprouvez de tels symptômes.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP :**

- probénécide (pour la goutte)
- valproate de sodium (pour les crises convulsives)

**Comment prendre MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP :**

Méropénem pour injection vous sera administré par votre professionnel de la santé. Méropénem pour injection ne doit être administré qu'au patient auquel ce médicament a été prescrit.

### **Dose habituelle :**

La dose habituelle est de 500 mg à 1 g par injection intraveineuse toutes les 8 heures. Votre injection ne doit pas être mélangée ou ajoutée à des solutions contenant d'autres médicaments.

Injection intraveineuse : votre professionnel de la santé vous administrera l'injection dans une veine.

Ce produit ne doit pas être utilisé à des doses autres que 500 mg ou 1 g.

Votre professionnel de la santé décidera de la dose exacte que 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 les adultes est habituellement de 500 mg à 1 g toutes les 8 heures. Pour la méningite (infection du cerveau), la dose est de 2 grammes toutes les 8 heures.

### **Enfants**

La dose pour les enfants de plus de 3 mois et jusqu'à 12 ans est fixée en fonction du poids de l'enfant. La dose se situe habituellement entre 10 à 40 mg de Méropénem pour injection par kilogramme de poids corporel toutes les 8 heures. Méropénem pour injection n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 3 mois.

La dose de Méropénem pour injection pourrait devoir être réduite si vos reins ne fonctionnent pas correctement.

Vos injections devraient normalement être administrées à la même heure chaque jour. Vous devez arrêter de recevoir Méropénem pour injection que lorsque votre professionnel de la santé vous le dit.

#### **Surdosage :**

Communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé si vous recevez accidentellement plus de Méropénem pour injection que votre dose prescrite.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous croyez qu'une dose a été oubliée durant votre traitement, parlez-en au professionnel de la santé.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Méropénem pour injection USP et chlorure de sodium injectable USP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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, la fièvre et les picotements.

Les autres effets secondaires incluent : démangeaisons, douleur abdominale, irritation de la veine dans laquelle Méropénem pour injection est injecté, infections fongiques de la bouche ou du vagin, essoufflement inattendu et/ou urines rouges/brunes, fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement, courbatures, symptômes pseudogrippaux, infections, saignement, ecchymose, douleur dans la bouche et les gencives, ulcère buccal, constipation, frissons, enflure du bas des jambes ou des mains, agitation, étourdissements, hallucinations, lésions aux nerfs causant une faiblesse, une douleur ou des picotements, douleur aux régions touchées, altération du goût, transpiration, jaunissement de la peau (jaunisse), urine plus foncée ou autres changements dans l'urine, battements de cœur irréguliers.

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, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

**Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez une éruption cutanée grave ou des cloques.**

**Si vous éprouvez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou 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 et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.**

Méropénem pour injection peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin pourrait effectuer des analyses sanguines avant que vous commenciez à prendre Méropénem pour injection et pendant que vous le prenez. Votre médecin décidera du moment pour effectuer les analyses sanguines et interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement*</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
S.O.			
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Hypersensibilité</b> (réactions allergiques) : 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			√
<b>Crises convulsives</b>		√	
<b>Maladie associée à <i>Clostridium difficile</i> (MACD)</b> (inflammation du côlon) : diarrhée grave (sanglante ou aqueuse), douleur abdominale, fièvre		√	
<b>RARE</b>			
<b>Délire</b> (changement dans les capacités mentales) : confusion, désorientation		√	
<b>INCONNU</b>			
<b>Réaction cutanée indésirable grave (RCIG)</b> [réaction cutanée grave qui peut également toucher d'autres organes] : fièvre, apparition soudaine d'une éruption cutanée grave ou de cloques ou d'une desquamation de la peau, hypertrophie des ganglions lymphatiques			√

**\* Si vous pensez avoir ces effets secondaires, il est important que vous consultiez votre professionnel de la santé immédiatement.**

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Le professionnel de la santé conservera et jettera le médicament. L'unité non activée doit être conservée à la température ambiante (de 20 °C à 25 °C). Ne pas congeler le produit.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de MÉROPÉNEM POUR INJECTION USP ET CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE USP :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-227-2862.

Le présent dépliant a été rédigé par B. Braun Medical Inc.

Date de préparation : 3 janvier 2024