

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Meropenem Steriscience 500 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion  
Meropenem Steriscience 1000 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Meropenem Steriscience 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion  
Chaque flacon contient du méropénème trihydraté équivalent à 500 mg de méropénème.

Excipient à effet notoire : Chaque flacon contient 45 mg de sodium (sous forme de carbonate de sodium).

Meropenem Steriscience 1000 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion  
Chaque flacon contient du méropénème trihydraté équivalent à 1000 mg de méropénème.

Excipient à effet notoire : Chaque flacon contient 90 mg de sodium (sous forme de carbonate de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.  
Poudre blanche à jaune pâle exempte d'agglomérats visibles.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

Meropenem Steriscience peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles si une origine bactérienne est suspectée.

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

## 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

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

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

Des doses allant jusqu'à 2000 mg trois fois par jour chez l'adulte et l'adolescent, de même que des doses allant jusqu'à 40 mg/kg trois fois par jour chez l'enfant, peuvent être particulièrement adaptées au traitement de certains types d'infections comme des infections dues à des espèces bactériennes moins sensibles (ex. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter* spp) ou des infections très sévères.

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

### Adultes et adolescents

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

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

Il est également possible d'administrer des doses allant jusqu'à 1000 mg sous forme d'injection en bolus intraveineux en 5 minutes environ. On dispose de données limitées en termes de sécurité d'emploi sur l'administration sous forme d'injection en bolus intraveineux d'une dose de 2000 mg chez l'adulte.

### Insuffisance rénale

La dose à administrer doit être ajustée chez l'adulte et l'adolescent lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 51 ml/min, comme mentionné ci-dessous. Lorsque la dose unitaire est de 2000 mg, les données disponibles pour soutenir ces ajustements posologiques sont limitées.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose (établie à partir d'une fourchette de doses unitaires de 500 mg, 1000 mg ou 2000 mg, voir tableau ci-dessus)	Fréquence
26-50	une dose unitaire	toutes les 12 heures
10-25	moitié d'une dose unitaire	toutes les 12 heures
< 10	moitié d'une dose unitaire	toutes les 24 heures

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

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

### Insuffisance hépatique

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

### Posologie chez les patients âgés

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

### Population pédiatrique

#### *Enfants de moins de 3 mois*

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

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

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

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

#### *Enfants pesant plus de 50 kg*

Administrer la posologie recommandée pour l'adulte.

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

### Mode d'administration

Meropenem Steriscience est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.6). Il est également possible d'administrer des doses de Meropenem Steriscience allant jusqu'à 20 mg/kg sous forme de bolus intraveineux en 5 minutes environ. On dispose de données limitées en termes de sécurité d'emploi sur l'administration sous forme d'injection en bolus intraveineux d'une dose de 40 mg/kg chez l'enfant.

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

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Hypersensibilité à tout autre agent antibactérien du groupe des carbapénèmes

Hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines)

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

aux carbapénèmes.

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

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

#### Réactions d'hypersensibilité

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

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

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

#### Colites associées aux antibiotiques

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

#### Crises convulsives

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

#### Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI)

La fonction hépatique doit être étroitement surveillée pendant le traitement par méropénème en raison du risque de LIAD (voir rubrique 4.8). En cas de LIAD sévère, l'arrêt du traitement doit être envisagé si nécessaire. Le méropénème ne doit être réintroduit que s'il est jugé essentiel au traitement. Utilisation chez les patients présentant une pathologie hépatique : chez les patients ayant des troubles hépatiques préexistants, il convient de surveiller la fonction hépatique pendant le traitement par le méropénème. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

Meropenem Steriscience contient du sodium.

Meropenem Steriscience 500 mg : ce médicament contient 45 mg de sodium par flacon de 500 mg, ce qui

équivalent à 2,25 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Meropenem Steriscience 1000 mg : ce médicament contient 90 mg de sodium par flacon de 1000 mg, ce qui équivaut à 4,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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

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

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

##### *Anticoagulants oraux*

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

##### Population pédiatrique

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

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'y a pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du méropénème chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

##### Allaitement

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

##### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du méropénème sur la fertilité humaine. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

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

##### Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $> 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**

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

anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Thrombophlébite, douleur au site d'injection
------------------------------------	--------------	--

\* DILI comprend l'hépatite et l'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Meropenem Steriscience est autorisé chez les enfants de plus de 3 mois. Il n'y a pas d'évidence d'un risque augmenté de réaction indésirable chez les enfants, sur base des données limitées disponibles. Tous les rapports reçus sont cohérents avec les événements observés dans la population adulte.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES - Boîte Postale 97 - 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

#### **4.9. Surdosage**

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

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

L'hémodialyse supprimera le méropénème et son métabolite.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

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

#### Mécanisme de résistance

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

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

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

### Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques cliniques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

CMI critiques cliniques établies par l'EUCAST pour le méropénème (2022-01-01, v 12.0)

Organisme	Sensible (S) (mg/L)	Résistant (R) (mg/L)
<i>Enterobacterales</i> (hors méningite)	≤ 2	> 8
<i>Enterobacterales</i> (méningite)	≤ 2	> 2
<i>Pseudomonas</i> spp. (hors méningite), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	>
<i>Pseudomonas</i> spp. (méningite), <i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Acinetobacter</i> spp. (hors méningite)	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i> spp. (méningite)	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note 1	Note 1
<i>Streptococcus</i> , groupes A, B, C, G	Note 2	Note 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (hors méningite)	≤ 2	> 2
<i>Streptococci</i> du groupe <i>Viridans</i>	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (méningite)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Haemophilus influenzae</i> (hors méningite)	≤ 2	> 2
<i>Haemophilus influenzae</i> (méningite)	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note 3	Note 3
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>3,4</sup>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Bacteroides</i> spp. <sup>5</sup>	≤ 1	> 1
<i>Prevotella</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Aerococcus sanguinicola</i> et <i>A. urinae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03	> 0,03
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤ 1	> 4
<i>Vibrio</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Bacillus</i> spp. (sauf <i>B. anthracis</i> )	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
<i>Bacillus</i> spp. (sauf <i>B. anthracis</i> )	≤ 0,25	> 0,25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 2	> 2
Concentrations critiques non liées à l'espèce <sup>6</sup>	≤ 2	> 8

<sup>1</sup> La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est déduite de leur sensibilité à la cefoxitine.

<sup>2</sup> La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.

<sup>3</sup> Les isolats résistants sont très rares ou n'ont pas été signalés à ce jour. Les tests d'identification et de sensibilité à l'antimicrobien sur ces isolats doivent être répétés et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence.

<sup>4</sup> Les concentrations critiques pour les infections systémiques graves à *N. meningitidis* (méningite avec ou sans septicémie) ont été déterminées pour le méropénème uniquement.

<sup>5</sup> Certains isolats ayant une CMI de 1 mg/L peuvent être porteurs du gène *cfiA*.

<sup>6</sup> Ces concentrations critiques s'appliquent uniquement lorsqu'aucune concentration critique propre à l'espèce ou autre recommandation (tiret ou note) n'a été définie dans le tableau listant des espèces spécifiques. Si la CMI est supérieure au seuil de résistance PK/PD, l'utilisation de cet agent est déconseillée. Si la CMI est inférieure ou égale au seuil de sensibilité PK/PD, l'agent peut être utilisé avec prudence. La CMI peut également être rapportée même si ce n'est pas essentiel. Inclure une note précisant que les directives se fondent sur les concentrations critiques PK/PD uniquement et incluent la posologie sur laquelle la concentration critique PK/PD est basée.

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

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

#### Espèces habituellement sensibles

##### Aérobies à Gram positif

*Enterococcus faecalis*<sup>s</sup>

*Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méticilline)<sup>f</sup>

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

*Streptococcus agalactiae* (Groupe B)

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

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (Groupe A)

##### Aérobies à Gram négatif

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Neisseria meningitidis*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

##### Anaérobies à Gram positif

*Clostridium perfringens*

*Peptoniphilus asaccharolyticus*

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

### Anaérobies à Gram négatif

*Bacteroides caccae*

Groupe des *Bacteroides fragilis*

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

### Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être problématique

#### Aérobies à Gram positif

*Enterococcus faecium*<sup>§†</sup>

#### Aérobies à Gram négatif

*Acinetobacter* spp

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

### Espèces naturellement résistantes

#### Aérobies à Gram négatif

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Legionella* spp

### Autres micro-organismes

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Espèces présentant une sensibilité naturellement intermédiaire

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

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

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 1 heure ; le volume moyen de distribution est d'environ 0,25 l/kg (11-27 l) et la clairance moyenne est de 287 ml/min à 250 mg, diminuant à 205 ml/min à 2000 mg. Des doses de 500, 1 000 et 2 000 mg perfusées en 30 minutes donnent des valeurs de  $C_{max}$  moyennes d'environ 23, 49 et 115  $\mu\text{g/ml}$  respectivement ; les valeurs d'ASC correspondantes ont été de 39,3 ; 62,3 et 153  $\mu\text{g.h/ml}$ . Après perfusion pendant 5 minutes, les valeurs de  $C_{max}$  sont de 52 et 112  $\mu\text{g/ml}$  après administration de doses de 500 et 1 000 mg, respectivement. Lorsque plusieurs doses sont administrées à 8 heures d'intervalle à des sujets dont la fonction rénale est normale, il n'y a pas d'accumulation du méropénème.

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

### Distribution

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

bronchiques, la bile, le liquide céphalorachidien, les tissus gynécologiques, la peau, les fascias, les muscles et les exsudats péritonéaux.

#### Biotransformation

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

#### Élimination

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

#### Insuffisance rénale

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

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### Patients adultes

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

#### Population pédiatrique

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

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

nouveau-nés à terme.

### Sujets âgés

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

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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

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

La DL<sub>50</sub> du méropénème en IV chez les rongeurs est supérieure à 2000 mg/kg.

Au cours d'études de doses répétées d'une durée allant jusqu'à 6 mois, seuls des effets mineurs ont été observés, incluant une diminution des paramètres érythrocytaires chez le chien.

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Carbonate de sodium.

### **6.2. Incompatibilités**

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

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

### Après reconstitution :

#### **Administration en injection intraveineuse par bolus**

La stabilité chimique et physique d'utilisation d'une solution préparée pour une injection par bolus a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C ou 12 heures sous conditions réfrigérées (2-8 °C).

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution élimine le risque d'une

contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

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

#### **Administration par perfusion intraveineuse**

La stabilité chimique et physique d'utilisation d'une solution pour perfusion préparée en utilisant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C ou 6 heures sous conditions réfrigérées (2-8 °C).

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution élimine le risque d'une contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

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

La solution reconstituée de Meropenem Steriscience dans une solution de glucose à 5 % (dextrose) doit être utilisée immédiatement.

Les solutions reconstituées ne doivent pas être congelées.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

##### **Meropenem Steriscience 500 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec opercule en aluminium et capuchon amovible en plastique bleu ciel.

##### **Meropenem Steriscience 1000 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec opercule en aluminium et capuchon amovible en plastique rouge.

Boîte de 1 ou 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières**

##### **d'élimination Injection**

Meropenem Steriscience pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables. La solution pour injection par bolus est obtenue en dissolvant le médicament Meropenem Steriscience dans de l'eau stérile pour préparations injectables pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml.

##### **Perfusion**

Pour une perfusion intraveineuse, le flacon de Meropenem Steriscience peut être directement reconstitué avec des solutions pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) ou de glucose à 5 % (dextrose) (50 mg/ml). La solution pour perfusion est obtenue en dissolvant le médicament Meropenem Steriscience soit dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) (dextrose) pour obtenir une concentration finale de 1 à 20 mg/ml.

Chaque flacon est à usage unique.

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

Agiter la solution avant emploi.

Les solutions doivent être inspectées visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de décoloration avant administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide, incolore à jaune, et exempte de particules.

La solution a un pH compris entre 7,3 et 8,3.

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

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

Steriscience B.V  
Kranenburgweg 135 A  
2583 ER The Hague  
Nederland

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

500 mg : BE599404  
1000 mg : BE599415

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

<[À compléter au niveau national]>

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 08/2025  
Date d'approbation du texte : 12/2025