



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

méropénème

MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable

Boîte de 10 flacons (CIP : 3400938783063)

MERONEM 500 mg, poudre pour solution injectable

Boîte de 10 flacons (CIP : 3400956048205)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	J01DH02 (antibactériens à usage systémique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	MERONEM 1 g : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) MERONEM 500 mg : Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Meronem est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes : - Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, - [...] - 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 présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques. »

SMR	Important.
ASMR	En l'absence de démonstration d'une supériorité du méropénème par rapport aux autres carbapénèmes, les spécialités MERONEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces indications par rapport aux autres carbapénèmes.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernier recours, dont l'usage doit être limité en milieu hospitalier aux infections nosocomiales graves et/ou dues à des bactéries multirésistantes sur documentation microbiologique. Dans les extensions d'indication, l'usage du méropénème doit être limité aux infections impliquant le <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou des bacilles à Gram négatif (BGN) multirésistants, notamment les méningites nosocomiales à BGN, éventuellement dans des infections à flore mixte aéro-anaérobie, notamment des entérobactéries BLSE.
Recommandations	La Commission souligne que les carbapénèmes n'ont qu'une place restreinte dans leurs indications AMM du fait de l'évolution des résistances, et de l'impact écologique lié à leur utilisation. Pour toutes ces raisons, elle appelle à la plus grande rigueur pour en limiter la prescription à des situations de dernier recours et pour s'abstenir de traiter lorsque ces antibiotiques ne répondent pas aux recommandations en vigueur. Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de MERONEM, dans l'ensemble de ces indications.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 16 avril 1997 (procédure nationale) Rectificatifs d'AMM : - le 15 octobre 2009 suite à la procédure européenne d'arbitrage conformément à l'article 30 de la directive 2011/83/CE dont extensions d'indications, - le 12 juin 2015 dont modifications d'une indication
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	2014 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DH Carbapénèmes J01DH02 méropénème

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités MERONEM 500 mg et 1 g sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans les indications suivantes :

- Chez l'enfant de plus de 3 mois uniquement¹ : pneumonies sévères (y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique) et infections intra-abdominales compliquées,
- Chez l'adulte ou l'enfant : infections des voies urinaires compliquées, infections compliquées de la peau et des tissus mous, méningites bactériennes aiguës, infections intra- et post-partum, traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus.

Pour rappel, dans son avis d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités du 2 juillet 1997, la Commission a considéré que le SMR de MERONEM 500 mg et MERONEM 1 g était important dans les anciennes indications superposables : infections respiratoires basses et abdominales chez l'adulte, et épisodes neutropéniques chez l'adulte et l'enfant.

De plus, dans son avis d'inscription sur les listes des spécialités agréées aux collectivités et des spécialités remboursables aux assurés sociaux du 15 avril 2008, la Commission a considéré que le SMR de MERONEM 1 g était important dans l'ancienne indication superposable « Traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose ».

Depuis ce dernier avis, le RCP des spécialités MERONEM 1 g et 500 mg a été modifié le 15 octobre 2009 suite à la procédure européenne d'arbitrage conformément à l'article 30 de la directive 2011/83/CE puis le 12 juin 2015 (voir Annexe) avec notamment l'ajout de nouvelles indications (voir tableau ci-dessous).

¹ Ces indications ayant déjà fait l'objet d'une évaluation chez l'adulte.

Tableau 1. Nature des modifications des indications du RCP le 15 octobre 2009 et le 12 juin 2015

Anciennes indications	Indications suite à l'harmonisation du RCP	Modification
Chez l'adulte : - infections respiratoires basses, - infections abdominales,	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois : - Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, - Infections intra-abdominales compliquées	Modification du libellé Ajout de l'enfant de plus de 3 mois
Chez l'adulte/Chez l'enfant : - Traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose - Episodes fébriles chez les patients neutropéniques,	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois : - Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose - Meronem peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.	Modification du libellé
-	- Infections des voies urinaires compliquées	Nouvelle indication
-	- Infections intra- et post-partum	Nouvelle indication
-	- Infections compliquées de la peau et des tissus mous	Nouvelle indication
-	- Méningites bactériennes aiguës.	Nouvelle indication
-	Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus.	Nouvelle indication

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Meronem est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes :

- Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- 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.

Meronem peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus.

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

03.2 Posologie

« 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 2 g 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 les infections dues à des espèces bactériennes moins sensibles (ex : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *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 les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	500 mg ou 1 g
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose	2 g
Infections des voies urinaires compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra- et post-partum	500 mg ou 1 g
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg ou 1 g
Méningites bactériennes aiguës	2 g
Traitement des patients neutropéniques fébriles	1 g

Le méropénème 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 1 g 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 2 g 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 2 g, 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, 1 g ou 2 g, 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 recommandation posologique pour les patients sous dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique

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

Posologie chez les patients âgés

Aucune adaptation de 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 d'emploi 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 établi. 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 les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	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

Administer la posologie recommandée pour l'adulte.

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

Le méropénème 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 méropénème 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. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les carbapénèmes sont des β -lactamines dont le spectre d'activité exceptionnellement large couvre la plupart des bactéries aérobies et anaérobies. Il existe actuellement 4 carbapénèmes : imipénème-cilastatine, ertapénème, méropénème et doripénème (arrêt de commercialisation pour ce dernier). La bonne diffusion des pénèmes autorise leur emploi dans les sphères respiratoire, urogénitale mais aussi dans l'abdomen et les tissus mous. Parmi les carbapénèmes, les indications du méropénème sont superposables à celles de l'imipénème-cilastatine (chef de file des pénèmes) en dehors des méningites aiguës bactériennes.

Toutefois cette classe d'antibiotiques est à l'origine d'une pression de sélection sur les flores commensales ayant pour conséquence la limitation de leur utilisation. En effet, l'émergence d'entérobactéries résistantes à l'ensemble des molécules de la classe des bêtalactamines, en particulier aux carbapénèmes, est un risque de santé publique majeur : la production de carbapénémases est souvent associée à d'autres mécanismes de résistance, rendant ces bactéries résistantes à d'autres classes d'antibiotiques, ce qui pourrait conduire à terme à des impasses thérapeutiques². Selon l'InVS, le nombre de ces épisodes est en forte progression : on comptait 10 épisodes signalés en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 233 en 2012, 402 en 2013, 656 en 2014 et 174 épisodes en 2015 (jusqu'au 4 mars inclus)³.

Selon les recommandations de 2010^{4,5}, les carbapénèmes doivent être prescrits exclusivement en cas de bactéries multirésistantes en milieu hospitalier, en l'absence d'alternative thérapeutique. C'est le cas notamment des entérobactéries BLSE (en cas d'infections urinaires, site le plus souvent concerné). Une prescription probabiliste peut être réalisée lors de la mise en jeu du pronostic vital. Toutefois, une réévaluation à 48h est impérative dans le but d'une désescalade pour favoriser les alternatives thérapeutiques.

² CIRCULAIRE N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).

³ InVS. Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 4 mars 2015.

⁴ Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique. 2010.

⁵ Gauzit R, Gutmann L, Brun C et al. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques 2010. doi:10.1016/j.antib.2010.09.002

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 2 juillet 1997 : Inscription Collectivités pour MERONEM 250 mg, MERONEM 500 mg, MERONEM 1g
Indication	Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du méropénème. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections sévères, bactériémiques ou non, dues aux germes sensibles au méropénème dans les indications suivantes : CHEZ L'ADULTE : Infections respiratoires basses, Infections abdominales, Episodes fébriles chez les patients neutropéniques, CHEZ L'ENFANT : Episodes fébriles chez les patients neutropéniques
SMR (libellé)	Les infections sévères respiratoires basses, les infections abdominales, et les épisodes fébriles chez les patients neutropéniques sont des affections graves. Le méropénème a démontré son efficacité dans ces indications avec une tolérance relativement bonne. Dans ces affections sévères, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et la place du méropénème est notable dans la stratégie thérapeutique du traitement de ces dernières infections.
ASMR (libellé)	Le méropénème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au TIENAM.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 15 octobre 2008 : Inscription Sécurité Sociale et collectivités pour MERONEM 1g
Indication	Traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose
SMR (libellé)	Les infections chroniques à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> contribuent au développement d'une insuffisance respiratoire progressive, principale cause de morbidité et de mortalité des patients atteints de la mucoviscidose. L'antibiothérapie est un traitement qui vise à diminuer l'inoculum bactérien, espacer les exacerbations et ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important .
ASMR (libellé)	Au vu des données bibliographiques présentées et de l'expérience clinique rapportée sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose, la Commission considère que la spécialité MERONEM apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge actuelle, compte tenu du profil de résistance évolutif de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux carbapénèmes.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs du méropénème sont les autres carbapénèmes, cette classe de médicaments étant désormais réservée à la prescription dans les situations restreintes d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et autres bacilles gram négatifs résistants en milieu hospitalier et en l'absence d'alternative.

Parmi les carbapénèmes, les indications du méropénème sont superposables à celles de l'imipénème-cilastatine (chef de file des pénèmes) en dehors des méningites aiguës bactériennes. Le spectre d'action de l'ertapénème est comparable à celui du méropénème sauf pour les entérocoques, *Acinetobacter baumani* et *Bulkholderia cepacia* et *Pseudomonas aeruginosa* qui font partie des espèces résistantes. La spécialité DORIBAX est quant à elle en arrêt de commercialisation.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
TIENAM (imipénème- cilastatine) MSD Et ses génériques : Actavis, RPG Ranbaxy Hospira, Mylan, Medipha Santé, Fresenius Kabi	TIENAM est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus : • infections intra-abdominales compliquées, • pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • infections intra-partum et post-partum, • infections urinaires compliquées, • infections compliquées de la peau et des tissus mous. TIENAM peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.	20 juil. 2011 Important (RI)	-	Oui
INVANZ (ertapénème) MSD	Traitement des infections suivantes de l'adulte lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire : - infections intra-abdominales, - pneumonies communautaires, - infections gynécologiques aiguës. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	23 juil. 2003 Important	Cette spécialité n'apporte pas d'ASMR par rapport aux antibiotiques utilisés dans la prise en charge actuelle des pneumonies communautaires, des infections gynécologiques aiguës et des infections intra-abdominales.	Oui
DORIBAX (doripénème) Janssen-Cilag	Doribax est indiqué chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes : - Pneumonies nosocomiales (incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) - Infections intra-abdominales compliquées - Infections des voies urinaires compliquées Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens	7 janv. 2009 Important	DORIBAX n'a pas démontré d'ASMR par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des pneumonies nosocomiales ainsi que des infections intra-abdominales et urinaires compliquées (ASMRV).	Arrêt de commercialisation

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont l'imipénème-cilastatine et l'ertapénème (pour une partie des indications), le doripénème n'étant plus commercialisé.

07 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique avec ses spécialités. L'efficacité du méropénème dans les indications ciblées repose sur des données bibliographiques.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (voir annexe), concernant les rubriques suivantes :

- « 4.3 Contre-indications » : ajout de l'hypersensibilité à un antibiotique du groupe des carbapénèmes et de l'hypersensibilité sévère à un antibiotique de la famille des bêtalactamines.
- « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » : les différentes précautions d'emploi ont été précisées.
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout des effets indésirables « anémie hémolytique » (fréquence indéterminée), « augmentation de la créatininémie » et « augmentation de l'urémie » (peu fréquent).

Pour rappel, les effets indésirables rapportés selon leur fréquence sont :

- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : thrombocythémie, céphalées, diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, élévation des concentrations sériques des transaminases, des phosphatases alcalines, des déshydrogénases lactiques, éruption cutanée, prurit, inflammation, douleur;
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1\%$) : candidose orale et vaginale, éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, paresthésies, augmentation de la bilirubine sérique, urticaire, augmentation de la créatininémie et de l'urémie, thrombophlébite ;
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) : convulsions
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique, œdème de Quincke, anaphylaxie, colite associée aux antibiotiques, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, douleur au site d'injection.

7.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance contenues dans les PSUR couvrant la période du 01/09/2008 au 31/08/2012.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

07.3 Données d'utilisation et de prescription

► Du fait de ses conditions de prescription (médicament soumis à prescription hospitalière) et selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2015), MERONEM n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

► Les carbapénèmes ont fait l'objet de recommandations de restrictions de leur utilisation en lien avec l'émergence de carbapénémases pouvant aboutir à une situation d'impasse thérapeutique. Une surveillance spécifique est mise en place en France pour le suivi des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) tant qu'elles restent en situation d'émergence. La circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) a notamment été diffusée dans cet objectif. La circulaire du 14 février 2012 prévoit de plus un suivi prioritaire dans les établissements de santé en termes de surveillance pour les carbapénèmes, repris plus récemment dans l'instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS no 2015-212 du 19 juin 2015, relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé.

07.4 Stratégie thérapeutique

Les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernier recours, dont l'usage doit être limité en milieu hospitalier aux infections nosocomiales graves et/ou dues à des bactéries multirésistantes sur documentation microbiologique.

Dans les extensions d'indication, l'usage du méropénème doit être limité aux infections impliquant le *Pseudomonas aeruginosa* ou des bacilles à Gram négatif (BGN) multirésistants, notamment les méningites nosocomiales à BGN, éventuellement dans des infections à flore mixte aéro-anaérobie, notamment des entérobactéries BLSE (en cas d'infections urinaires, site le plus souvent concerné)^{6,7}.

Une prescription probabiliste peut être réalisée lors de la mise en jeu du pronostic vital. Toutefois, une réévaluation à 48h est impérative dans le but d'une désescalade pour favoriser les alternatives thérapeutiques.

Le méropénème nécessite une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale en lien avec un risque de crises convulsives.

⁶ Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique. 2010.

⁷ Gauzit R, Gutmann L, Brun C et al. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques 2010. doi:10.1016/j.antib.2010.09.002

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les extensions d'indication qui relèvent de ce traitement antibiotique sont des infections graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ MERONEM est un antibiotique de dernier recours, dont l'usage doit être limité en milieu hospitalier aux infections sévères impliquant *Pseudomonas aeruginosa* ou des bacilles Gram négatif (BGN) multirésistants, particulièrement dans des infections liées aux soins (notamment les méningites nosocomiales à BGN), éventuellement dans des infections à flore mixte aéro-anaérobie, notamment des entérobactéries BLSE (en cas d'infections urinaires, site le plus souvent concerné).
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

▀ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids des affections qui relèvent de ce traitement, restreintes aux infections sévères impliquant *Pseudomonas aeruginosa* ou des bacilles Gram négatif (BGN) multirésistants en milieu hospitalier, sur la santé publique est faible.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Les spécialités MERONEM n'ont pas démontré d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles existantes (autres carbapénèmes dont TIENAM).

Compte tenu de ces éléments, la réponse de MERONEM au besoin de santé publique n'est que partielle.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour les spécialités MERONEM dans ces extensions d'indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MERONEM est important dans les indications de l'AMM suivantes, uniquement en cas d'infections nosocomiales graves et/ou dues à des bactéries multirésistantes :

- Chez l'enfant de plus de 3 mois : « pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique » et « infections intra-abdominales compliquées »,
- Chez l'adulte ou l'enfant : « infections des voies urinaires compliquées », « infections compliquées de la peau et des tissus mous », « méningites bactériennes aiguës », « infections intra- et post-partum », « traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus ».

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de démonstration d'une supériorité du méropénème par rapport aux autres carbapénèmes, les spécialités MERONEM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces indications par rapport aux autres carbapénèmes.

08.3 Population cible

La population cible correspond aux patients avec des infections impliquant un *Pseudomonas aeruginosa* ou un bacille Gram négatif multirésistant en milieu hospitalier, en particulier les infections liées aux soins, et en l'absence d'autres classes d'antibiotiques disponibles.

Il existe peu de données épidémiologiques pour quantifier cette population.

Selon l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales de 2012 (n=300 330), 0,1 % des patients hospitalisés étaient infectés par *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime-résistants, 0,2 % l'étaient par entérobactéries C3G-résistants et BLSE⁸.

Selon une étude de l'ATIH, le nombre de patients hospitalisés en hospitalisation complète en MCO et en SSR était estimé à 8,4 millions en 2013⁹.

Après extrapolation, le nombre de patients hospitalisés infectés par *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime-résistants et entérobactéries C3G-résistants et BLSE serait d'environ 25 000.

La population cible de MERONEM est estimée au maximum à 25 000 patients par an.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes, uniquement en cas d'infections nosocomiales graves et/ou dues à des bactéries multirésistantes :

- Chez l'enfant de plus de 3 mois : « pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique » et « infections intra-abdominales compliquées »,
- Chez l'adulte ou l'enfant : « infections des voies urinaires compliquées », « infections compliquées de la peau et des tissus mous », « méningites bactériennes aiguës », « infections intra- et post-partum », « traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une des infections listée ci-dessus ».

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de MERONEM, dans l'ensemble de ces indications.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission souligne que les carbapénèmes n'ont qu'une place restreinte dans leurs indications AMM du fait de l'évolution des résistances, et de l'impact écologique lié à leur utilisation. Pour toutes ces raisons, elle appelle à la plus grande rigueur pour en limiter la prescription à des situations de dernier recours et pour s'abstenir de traiter lorsque ces antibiotiques ne répondent pas aux recommandations en vigueur.

⁸ INVS: Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2011 Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>. [accédé le 12/01/2016]

⁹ ATIH. Hospitalisation. Chiffres clés. Disponible sur :

http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2554/atih_methodo_chiffres_cles_2013.pdf [accédé le 12/01/2016]

Tableau comparatif des principales modifications du RCP pour MERONEM 1 g (valables pour la dose de 500 mg)

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Meronem 1 g, poudre pour solution injectable (IV)	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
4. DONNES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du méropénème. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections sévères, bactériémiques ou non, dues aux germes sensibles au méropénème dans les indications suivantes : * <u>chez l'adulte</u> : - infections respiratoires basses, - infections abdominales, - épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, - traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose. * <u>chez l'enfant</u> : - épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, - traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose. Pour le traitement d'infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> , une bithérapie est nécessaire ; le méropénème devra donc être associé à un autre antibiotique. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques MERONEM 1 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) : • Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique, • 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. MERONEM peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

RCP février 2008

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

* Adultes :

La dose maximale utilisée ne doit pas dépasser 6 g/jour répartis en 3 fois.

• Chez l'adulte aux fonctions rénales normales

- infections respiratoires basses communautaires : 500 mg I.V. toutes les 8 heures.
- infections respiratoires basses nosocomiales, infections abdominales, épisodes fébriles chez les patients neutropéniques : 1 g I.V. toutes les 8 heures.
- infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose : 2 g toutes les 8 heures. La durée du traitement est habituellement de 15 jours.

• Chez l'adulte insuffisant rénal :

Par rapport à la dose unitaire définie (500 mg, 1 g) et devant être administrée toutes les 8 heures, la posologie doit être adaptée chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 50 ml/min, selon le schéma suivant :

Clairance de la créatinine	Posologie dose (« doses unitaires » : 500 mg ou 1 g toutes les 8 heures)	Fréquence
26-50 (ml/min)	1 dose unitaire	toutes les 12 heures
10-25 (ml/min)	1/2 dose unitaire	toutes les 12 heures
< 10 (ml/min)	1/2 dose unitaire	toutes les 24 heures

RCP actuel

En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015

En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)

4.2. Posologie et mode d'administration

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 2 g 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 les infections dues à des espèces bactériennes moins sensibles (ex : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *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 les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	500 mg ou 1 g
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose	2 g
Infections des voies urinaires compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg ou 1 g
Infections intra- et post-partum	500 mg ou 1 g
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg ou 1 g

RCP février 2008	RCP actuel		
	En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015		
	En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)		
Le méropénème est éliminé par hémodialyse ; si un traitement continu par méropénème est nécessaire, l'administration d'une dose unitaire supplémentaire est recommandée à la fin de l'hémodialyse.	Méningites bactériennes aiguës		2 g
	Traitement des patients neutropéniques fébriles		1 g
Aucune expérience clinique n'est disponible en cas de dialyse péritonéale et d'hémodilution.	Le méropénème est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.6).		
Chez l'adulte insuffisant hépatique :	Il est également possible d'administrer des doses allant jusqu'à 1 g 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 2 g chez l'adulte.		
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.	Insuffisance rénale		
Chez le sujet âgé :	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 2 g, les données disponibles pour soutenir ces ajustements posologiques, sont limitées.		
L'ajustement de la posologie doit se faire en fonction de l'état rénal.	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose (établie à partir d'une fourchette de doses unitaires de 500 mg, 1 g ou 2 g, voir tableau ci-dessus)	Fréquence
Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez les sujets âgés dont la fonction rénale est normale ou dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min.	26-50	une dose unitaire	toutes les 12 heures
* Enfants :	10-25	moitié d'une dose unitaire	toutes les 12 heures
Chez l'enfant de plus de 50 kg, la dose adulte peut être utilisée.	<10	moitié d'une dose unitaire	toutes les 24 heures
- Chez l'enfant aux fonctions rénales normales : - épisodes fébriles chez les patients neutropéniques : 20 mg/kg IV toutes les 8 heures. - infections broncho-pulmonaires dues à Pseudomonas aeruginosa et/ou à Burkholderia cepacia associées à la mucoviscidose: 40 mg/kg toutes les 8 heures. La durée du traitement est habituellement de 15 jours.	Le méropénème est éliminé par hémodialyse et hémodilution. La dose requise doit être administrée après la fin de la séance d'hémodialyse.		
- Chez l'enfant insuffisant hépatique ou insuffisant rénal : - aucune expérience clinique n'est disponible.	Il n'y a pas de recommandation posologique pour les patients sous dialyse péritonéale.		
Mode d'administration	Insuffisance hépatique		
Le méropénème peut être administré par voie intraveineuse, soit en bolus	Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).		

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)																
direct par injection lente (environ 5 minutes), soit en perfusion de 15 à 30 minutes (cf. Incompatibilités et Précautions particulières de conservation). Pour utilisation en bolus par injection lente, la solution injectée est obtenue par dissolution de la poudre dans de l'eau pour préparations injectables (10 ml pour 500 mg de méropénème). Ceci permet d'obtenir une concentration de 50 mg/ml. La solution reconstituée est incolore ou jaune pâle. En cas d'administration par perfusion, la solution peut être préparée à partir des solvants compatibles (50 à 200 ml) (cf. Incompatibilités et Précautions particulières de conservation).	Posologie chez les patients âgés Aucune adaptation de 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 d'emploi 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 établi. 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 : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Infections</th><th>Dose à administrer toutes les 8 heures</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique</td><td>10 ou 20 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose</td><td>40 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Infections des voies urinaires compliquées</td><td>10 ou 20 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Infections intra-abdominales compliquées</td><td>10 ou 20 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Infections compliquées de la peau et des tissus mous</td><td>10 ou 20 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Méningites bactériennes aiguës</td><td>40 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Traitement des patients neutropéniques fébriles</td><td>20 mg/kg</td></tr> </tbody> </table>	Infections	Dose à administrer toutes les 8 heures	Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	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
Infections	Dose à administrer toutes les 8 heures																
Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	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																

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
	<u>Enfants pesant plus de 50 kg</u> Administer la posologie recommandée pour l'adulte. Aucune expérience n'est disponible chez les enfants atteints d'insuffisance rénale. Le méropénème 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 méropénème 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.
4.3 Contre-indications hypersensibilité connue au méropénème.	4.3. Contre-indications • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Hypersensibilité à tout autre agent antibactérien du groupe des carbapénèmes. • Hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêtalactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines).
4.4 <u>Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</u> <u>Mises en garde</u> - La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté. Les patients ayant des antécédents d'allergie aux carbapénèmes, aux pénicillines ou à d'autres bêta-lactamines peuvent également présenter une allergie au méropénème. Comme avec les autres bêta-lactamines, de rares cas de manifestations allergiques systémiques ont été décrits avec le méropénème (voir Effets Indésirables). La prescription du médicament nécessite donc un interrogatoire préalable. L'utilisation du médicament doit être extrêmement prudente chez les patients allergiques aux bêta-lactamines : une surveillance médicale stricte	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Le choix du méropénème 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. La résistance aux pénèmes des <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp. varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de ces bactéries aux pénèmes. Comme avec tous les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées (voir

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
est nécessaire dès la première administration. Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec les bêta-lactamines peuvent être graves et parfois fatales. - La survenue d'un épisode diarrhéique peut être symptomatique d'une colite pseudo-membraneuse. Cet accident rare impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise en route d'une antibiothérapie spécifique appropriée. Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée. <u>Précautions d'emploi</u> - En cas d'insuffisance rénale chez l'adulte, il peut être nécessaire d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine (cf. Posologie et Mode d'administration). - Chez les patients avec atteinte hépatique pré-existante, une surveillance régulière des tests hépatiques (transaminases et bilirubine) est recommandée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (cf. Posologie et Mode d'administration). - Chez l'enfant de moins de 3 mois, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies. Par conséquent, le méropénème n'est pas recommandé avant cet âge. Chez l'enfant insuffisant hépatique ou rénal, aucune donnée n'est disponible. - Une attention particulière doit être portée lors de la surveillance du traitement, notamment en raison du risque d'effets indésirables neurologiques (convulsions) et d'une hépatotoxicité (dysfonctions hépatiques avec cholestase et cytolysse). (cf. Effets indésirables). - Tenir compte de la teneur en sodium : 1 g de méropénème contient 3,9 mmol de sodium (90 mg) . - <u>Incidence sur les examens paracliniques</u> : une positivation du test de Coombs direct ou indirect est possible chez certains sujets.	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 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 <i>Clostridium difficile</i>, doivent être envisagés. Des médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
	Des crises convulsives ont été peu fréquemment rapportées lors du traitement par les carbapénèmes, y compris le méropénème (voir rubrique 4.8). Une attention particulière doit être portée à la surveillance de la fonction hépatique lors du traitement par le méropénème en raison du risque de toxicité hépatique (dysfonctionnement hépatique avec cholestase et cytolyse) (voir rubrique 4.8). Utilisation chez les patients présentant une pathologie hépatique : chez les patients ayant des troubles hépatiques préexistants, il convient de surveiller leur fonction hépatique pendant le traitement par le méropénème. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). Le test de Coombs direct ou indirect peut donner un résultat positif pendant le traitement avec le méropénème. L'utilisation concomitante de méropénème et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.5). MERONEM 1 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion contient du sodium. Ce médicament contient environ 4.0 mEq de sodium par dose de 1.0 g, ce qui doit être pris en compte chez des patients suivant un régime hyposodé strict.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <i>Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi :</i> + Acide valproïque, valpromide : risque de survenue de crises convulsives, par diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie de l'acide valproïque pendant le traitement par l'anti-infectieux et après son arrêt.	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 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.

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.	L'effet potentiel du méropénème sur la liaison aux protéines plasmatiques ou sur le métabolisme d'autres médicaments n'a pas été étudié. Toutefois, cette liaison est suffisamment faible pour qu'aucune interaction ne soit attendue avec d'autres composés en rapport avec ce mécanisme. Des diminutions de taux sanguins d'acide valproïque ont été rapportées au cours d'une co-administration avec des carbapénèmes, aboutissant à une diminution de 60-100% des taux d'acide valproïque en environ deux jours. En raison de la survenue rapide et l'importance de cette diminution, l'association d'acide valproïque aux carbapénèmes n'est pas gérable en pratique clinique 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.

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
4.6 Grossesse et allaitement Grossesse En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du méropénème peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données cliniques et animales insuffisantes. Allaitement Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, par mesure de prudence, l'allaitement est à éviter en cas de traitement par ce médicament.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'y a pas ou peu de données concernant l'utilisation de méropénème chez les femmes enceintes. Des études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de méropénème pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> On ne sait pas si le méropénème est excrété dans le lait maternel chez la femme allaitante. Chez l'animal, le méropénème a été détecté dans le lait à de très faibles concentrations. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou l'arrêt/la non-utilisation du méropénème pendant l'allaitement, en prenant en compte le bénéfice thérapeutique chez la mère.
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines • Sans objet	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'est disponible.
4.8 Effets indésirables • Réactions locales au lieu d'injection : inflammation et veinite, douleur au lieu d'injection rare. • Manifestations allergiques systémiques rares dont oedème de Quincke et chocs anaphylactiques. • Manifestations cutanées : éruption cutanée, prurit, urticaire. De rares cas de manifestations cutanées sévères, tels que syndrome de Stevens-	4.8. Effets indésirables 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 effets indésirables liés au méropénème les plus fréquemment rapportés sont la thrombocytose (1.6%) et l'augmentation des enzymes hépatiques (1.5-4.3%).

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)																										
Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été décrits. • Manifestations digestives : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée ; rares cas de colites pseudo-membraneuses. • Manifestations hématologiques : thrombocytose, éosinophilie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie (incluant de très rares cas d'agranulocytose), réversibles. • Manifestations hépatiques : augmentation réversible (isolée ou associée) de la bilirubine, des transaminases, des phosphatases alcalines et de la lacticodeshydrogénase (LDH). • Système nerveux central : céphalées, paresthésie, convulsions. • Autres : candidose orale et vaginale.	Aucun effet indésirable listé dans le tableau avec une fréquence « indéterminée » n'a été observé parmi les 2 367 patients inclus dans les études cliniques menées avant l'octroi de l'AMM avec le méropénème administré par voie intraveineuse et par voie intramusculaire, mais ont été rapportés depuis la commercialisation. Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés par Système Organe Classe et fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare (de $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et 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 <table><tr><th>Classe de systèmes d'organes</th><th>Fréquence</th><th>Événement</th></tr><tr><td>Infections et infestations</td><td>Peu fréquent</td><td>Candidose orale et vaginale</td></tr><tr><td rowspan="3">Affections hématologiques et du système lymphatique</td><td>Fréquent</td><td>Thrombocythémie</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie</td></tr><tr><td>Fréquence indéterminée</td><td>Agranulocytose anémie hémolytique</td></tr><tr><td>Affections du système immunitaire</td><td>Fréquence indéterminée</td><td>Œdème de Quincke, anaphylaxie (voir rubriques 4.3 et 4.4)</td></tr><tr><td rowspan="3">Affections du système nerveux</td><td>Fréquent</td><td>Céphalées</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Paresthésies</td></tr><tr><td>Rare</td><td>Convulsions (voir rubrique 4.4)</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>Fréquent</td><td>Diarrhée, vomissements nausées, douleurs abdominales,</td></tr></table>	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	Fréquence indéterminée	Agranulocytose anémie hémolytique	Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke, anaphylaxie (voir rubriques 4.3 et 4.4)	Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées	Peu fréquent	Paresthésies	Rare	Convulsions (voir rubrique 4.4)	Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements nausées, douleurs abdominales,
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																									
	Fréquence indéterminée	Agranulocytose anémie hémolytique																									
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke, anaphylaxie (voir rubriques 4.3 et 4.4)																									
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées																									
	Peu fréquent	Paresthésies																									
	Rare	Convulsions (voir rubrique 4.4)																									
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements nausées, douleurs abdominales,																									

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)		
		Fréquence indéterminée	Colite associée aux antibiotiques (voir rubrique 4.4)
	Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation des concentrations sériques de transaminases, de phosphatases alcalines, de déshydrogénase lactique
		Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption, prurit.
		Peu fréquent	Urticaire
		Fréquence indéterminée	Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, Érythème polymorphe.
	Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Inflammation, douleur
		Peu fréquent	Thrombophlébite
		Fréquence indéterminée	Douleur au site d'injection

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
4.9 Surdosage Le traitement du surdosage doit être symptomatique. Chez les patients à fonction rénale normale, l'élimination rénale est rapide. Chez les patients insuffisants rénaux, l'hémodialyse éliminera le méropénème et son métabolite.	4.9. Surdosage Un surdosage relatif est possible chez les patients atteints d'insuffisance rénale si la posologie n'est pas ajustée comme décrit dans la rubrique 4.2. Une expérience limitée depuis la commercialisation indique que si des effets indésirables surviennent à la suite d'un surdosage, ils concordent avec le profil d'effets indésirables décrit à la rubrique 4.8, sont généralement d'intensité légère et disparaissent à l'arrêt du traitement ou lors d'une diminution de dose. Des traitements symptomatiques doivent être envisagés. Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, l'élimination rénale sera rapide. L'hémodialyse supprimera le méropénème et son métabolite.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 <u>Propriétés pharmacodynamiques</u> Autres bêta-lactamines Code ATC : J01 DH02 Le méropénème est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines appartenant à la classe des carbapénèmes, stable à la déhydropeptidase humaine 1 (DHP-1). <u>SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE</u> Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 8 \text{ mg/l}$ 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. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, CARBAPENEMES, code ATC : J01DH02 <u>Mode d'action</u> Le méropénème 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). <u>Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)</u> Comme pour les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, le temps durant lequel les concentrations du méropénème dépasse la CMI ($T > \text{CMI}$) 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 bactéries pour approximativement 40% de l'intervalle d'administration. Cet objectif n'a pas été démontré cliniquement.

RCP février 2008		RCP actuel		
		En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015		
		En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)		
bactérienne à cet antibiotique. Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :		<u>Mécanisme de résistance</u> La résistance bactérienne au méropénème 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.		
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)	Des foyers localisés d'infections dues à des bactéries résistantes aux carbapénèmes ont été rapportés dans l'Union Européenne.		
ESPECES SENSIBLES		Il n'existe pas de résistance croisée 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.		
Aérobies à Gram positif Corynébactéries sauf <i>Corynebacterium jeikeium</i> et <i>Corynebacterium urealyticum</i> Entérocoques sauf <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia asteroïdes</i> <i>Staphylococcus</i> méti-S • Streptococcus <i>Streptococcus pneumoniae</i>		<u>Concentrations critiques</u> Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.		
• Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter baumannii</i> Entérobactéries <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Autres bacilles à Gram négatif sauf <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Bulkholderia cepacia</i> , <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> , <i>Chryseobacterium odoratum</i> et • Stenotrophomonas maltophilia •	10 – 30 %	Concentrations critiques cliniques établies par l'EUCAST pour le méropénème (2013-02-11, v 3.1)		
		Organisme	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
		Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
		Pseudomonas spp	≤ 2	> 8
		Acetिनobacter spp	≤ 2	> 8
		Streptococcus, groupes A, B, C et G	note 6	note 6
		Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
		Streptococci groupe Viridans ²	≤ 2	> 2
		Enterococcus spp	--	--
		Staphylococcus spp	note 3	note 3
		Haemophilus influenzae ^{1,2} et	≤ 2	> 2

RCP février 2008		RCP actuel	
		En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015	
		En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)	
Anaérobies strictes		<i>Moraxella catarrhalis</i> ² <i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4} ≤ 0,25 > 0,25 Anaérobies à Gram positif ≤ 2 > 8 excepté <i>Clostridium difficile</i> Anaérobies à Gram négatif ≤ 2 > 8 <i>Listeria monocytogenes</i> ≤ 0,25 > 0,25	
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES		¹ Les concentrations critiques de méropénème pour <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Haemophilus influenzae</i> en cas de méningite sont de 0,25 mg/l (Sensible) et 1 mg/l (Résistant). ² Les isolats ayant des valeurs de CMI supérieures à la concentration critique sensible sont très rares ou n'ont pas été 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. En l'absence de réponse clinique pour les isolats confirmés ayant des valeurs de CMI supérieures à la concentration critique résistante actuelle, ces isolats doivent être considérés résistants. ³ La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est déduite de leur sensibilité à la céfoxitine. ⁴ Les concentrations critiques s'appliquent uniquement à la méningite. ⁵ Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes des distributions des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie. Les concentrations critiques non liées à l'espèce sont basées sur les doses suivantes: les concentrations critiques établies par l'EUCAST s'appliquent au méropénème administré par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes à la dose de 1 g 3 fois par jour, dose considérée comme la plus faible. L'administration de 2 g 3 fois par jour a été prise en considération pour des infections sévères et dans la détermination des concentrations critiques I/R. ⁶ La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline. -- = Test de sensibilité non recommandé car l'espèce n'est pas une cible de ce médicament.	
(in vitro de sensibilité intermédiaire)	40 – 80 %		
Aérobies à Gram positif Enterococcus faecium Aérobies à Gram négatif Bulkholderia cepacia Anaérobies strictes Clostridium difficile			
ESPECES RESISTANTES			
Aérobies à Gram positif Corynebacterium jeikeium Corynebacterium urealyticum			
<i>Staphylococcus méti-R*</i>			
Aérobies à Gram négatif Aeromonas hydrophila			
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i> <i>Chryseobacterium odoratum</i>			

RCP février 2008		RCP actuel
		En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015
		En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
<i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale. Le tableau suivant listant les pathogènes a été établi à partir de l'expérience clinique et des recommandations thérapeutiques. ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i>^S <i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méticilline)^E <i>Staphylococcus</i> spp (souches sensibles à la méticilline) y compris <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B) Groupe de <i>Streptococcus milleri</i> (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> et <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Groupe A) Aérobies à Gram négatif <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i> Anaérobies à Gram positif
- Autres - Chlamydia Mycobactéries <i>Mycophasma</i> - Rickettsia		

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> <i>Peptostreptococcus spp</i> (incluant <i>P. micros</i>, <i>P. anaerobius</i>, <i>P. magnus</i>) Anaérobies à Gram négatif <i>Bacteroides caccae</i> Groupe des <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i> ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES (Résistance acquise ≥ 10%) Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i>^{\$†} Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter spp</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES Aérobies à Gram négatif <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella spp</i> Autres micro-organismes <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{\$} Espèces présentant une sensibilité naturellement intermédiaire [£] Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants au méropénème [†] Taux de résistance ≥ 50% dans un ou plusieurs pays de l'UE.

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
	Morve et mélioïdose : L'utilisation du méropénème chez l'Homme est basée sur les données de sensibilité <i>in vitro</i> pour <i>B. mallei</i> et <i>B. pseudomallei</i> et sur des données limitées chez l'Homme. Les médecins devront se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la morve et de la mélioïdose.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques <u>Adulte :</u> Après une perfusion intraveineuse de 30 minutes chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales sont d'environ 25 mg/l, pour une dose de 500 mg, 50 mg/l pour une dose de 1 g et 110 mg/l après une dose de 2 g. Après une injection intraveineuse d'une durée de 5 minutes chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales sont doubles de celles mesurées après administration en 30 minutes (environ 50 mg/l pour une dose de 500 mg et de 110 mg/l pour une dose de 1 g). Cependant, la progression des pics plasmatiques et des aires-sous-courbes n'est pas rigoureusement proportionnelle à l'augmentation de dose. Cette légère non linéarité, probablement due à une saturation de la clairance rénale, ne devrait avoir aucune conséquence clinique. Après une injection intraveineuse de 500 mg, les concentrations plasmatiques du méropénème décroissent pour atteindre environ des valeurs de 1 mg/l ou moins, 6 heures après l'administration. L'administration de doses multiples à 8 heures d'intervalle chez des patients ayant une fonction rénale normale ne provoque pas d'accumulation. 5 Chez les patients à fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination du méropénème est d'environ 1 heure. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du méropénème est faible : environ 2 %.	5.2. Propriétés pharmacocinétiques Chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 1 heure ; le volume moyen de distribution est d'environ 0,25 l/kg (11-27 l) et la clairance moyenne est de 287 ml/min à 250 mg, diminuant à 205 ml/min à 2 g. Des doses de 500, 1 000 et 2 000 mg perfusées en 30 minutes donnent des valeurs de C_{max} moyennes d'environ 23, 49 et 115 µg/ml respectivement ; les valeurs d'ASC correspondantes ont été de 39,3 ; 62,3 et 153 µg.h/ml. Après perfusion pendant 5 minutes, les valeurs de C_{max} sont de 52 et 112 µg/ml après administration de doses de 500 et 1 000 mg, respectivement. Lorsque plusieurs doses sont administrées à 8 heures d'intervalle à des sujets dont la fonction rénale est normale, il n'y a pas d'accumulation du méropénème. Une étude portant sur 12 patients auxquels ont été administrés 1 000 mg de méropénème toutes les 8 heures après une intervention chirurgicale pour 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 fascia, les muscles et les exsudats péritonéaux. Métabolisme Le méropénème est métabolisé par hydrolyse du noyau bêta-lactame générant

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
Le méropénème est essentiellement excrété sous forme inchangée par voie rénale, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Environ 70 % de la dose de méropénème administrée sont éliminés sous forme inchangée par les urines. Aucune accumulation urinaire et plasmatique de méropénème n'a été observée avec des posologies de 500 mg administrées toutes les 8 heures chez des patients à fonction rénale normale. Le seul métabolite du méropénème est produit par hydrolyse de la liaison bêta-lactame. Cette hydrolyse peut se produire dans le rein par la déshydropeptidase 1. Ce métabolite est microbiologiquement inactif. Le méropénème pénètre bien dans la majorité des fluides et des tissus humains. Les études de pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux ont montré que la clairance plasmatique du méropénème est corrélée à la clairance de la créatinine. Des ajustements posologiques sont nécessaires chez les patients insuffisants rénaux (cf. Posologie et Mode d'administration). Les études chez les patients ayant une atteinte hépatique ont montré que la pharmacocinétique du méropénème n'est pas modifiée (cf. Posologie et Mode d'administration).. Les études chez les sujets âgés ont montré une réduction de la clairance plasmatique corrélée à la réduction de la clairance de la créatinine liée à l'âge (Cf. Posologie et Mode d'administration). <u>Enfant :</u> Les études chez l'enfant ont montré que la pharmacocinétique du méropénème est globalement linéaire. L'élimination est plus lente chez les nourrissons âgés de 3 à 5 mois (demi-vie de 1,75 heure) que chez les enfants de 6-12 ans (demi-vie de 1 heure). Les résultats obtenus à la dose de 10 mg/kg sont proches de ceux de l'adulte à la dose de 500 mg et, ceux obtenus à la dose de 20 mg/kg plus proches de ceux de l'adulte à la dose de 1000 mg.	un métabolite inactif sur le plan microbiologique. <i>In vitro</i>, 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. <u>Élimination</u> Le méropénème est principalement excrété sous forme inchangée par les reins ; environ 70 % (50 – 75 %) de la dose est excrété sous forme inchangée en 12 heures. Vingt huit pour cent (28 %) supplémentaires ont été retrouvés sous la forme du métabolite microbiologiquement inactif. L'élimination fécale représente seulement environ 2 % de la dose. La clairance rénale mesurée et l'effet du probénécide montrent que le méropénème subit une filtration et une sécrétion tubulaire. <u>Insuffisance rénale</u> L'insuffisance rénale aboutit à une élévation de l'ASC plasmatique et un allongement de la demi-vie du méropénème. L'ASC augmente de 2,4 chez les patients avec une insuffisance modérée (ClCr 33-74 ml/min), de 5 chez les patients avec une insuffisance sévère (ClCr 4-23 ml/min) et de 10 chez les patients sous hémodialyse (ClCr <2 ml/min) comparativement aux sujets sains (ClCr >80 ml/min). L'ASC du métabolite à noyau ouvert microbiologiquement inactif a aussi été considérablement augmentée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (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. <u>Insuffisance hépatique</u> 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. <u>Patients adultes</u> A fonction rénale équivalente, les études de pharmacocinétique réalisées chez

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
	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 des celles observées chez les adultes après administration de doses de 500, 1 000 et 2 000 mg respectivement. La comparaison a montré une pharmacocinétique cohérente entre les doses et les demi-vies similaires à celles observées chez les adultes, chez tous les enfants sauf les sujets les plus jeunes (<6 mois : $t_{1/2}$ = 1,6 heures). Les valeurs moyennes de clairance du 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 est excrété dans l'urine en 12 heures, sous forme de méropénème et 12 % est excrété 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 <i>P. aeruginosa</i> 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).

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
5.3 <u>Données de sécurité précliniques</u> 6 Sans objet	5.3. Données de sécurité préclinique La DL₅₀ du méropénème en IV chez les rongeurs est supérieure à 2000 mg/kg. Les études réalisées sur l'animal montrent que les reins tolèrent bien le méropénème. Des études réalisées chez la souris et chez le chien montrent des lésions des tubules rénaux aux doses de 2 000 mg/kg et plus après une administration unique, et chez les singes à une dose de 500mg/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. Au cours d'études de doses répétées de 6 mois, les effets observés sont mineurs, incluant une diminution des paramètres érythrocytaires chez les chiens. Aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence dans les tests conventionnels de génotoxicité, les études de reprotoxicité n'ont montré aucun effet sur la reproduction et sur le développement du fœtus (tératogénicité) chez les rats jusqu'à une dose de 750 mg/kg et chez les singes jusqu'à 360 mg/kg. Une étude chez les singes a montré un plus grand nombre d'avortements à la dose de 500 mg/kg. Des études de toxicité juvénile ont montré un profil de tolérance similaire à celui des études conduites chez l'adulte. La formulation intraveineuse du méropénème est bien tolérée chez l'animal. Le métabolite du méropénème a montré le même profil de toxicité que celui de la molécule mère au cours des études menées sur l'animal.
6. DONNES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
6.1 Liste des excipients Carbonate de sodium 6.2 Incompatibilités Ce médicament ne doit pas être mélangé ou ajouté à d'autres médicaments. Ce médicament est compatible avec les solvants suivants : - chlorure de sodium 0,9 % - solution de glucosé à 5 % ou 10 % - solution de glucosé à 5 % et de bicarbonate de sodium à 0,02 % - solution de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucosé à 5 % - solution de glucosé à 5 % et de chlorure de sodium à 0,225 % - solution de glucosé à 5 % et de chlorure de potassium à 0,15 % - solution de mannitol à 2,5 % et 10 %	6.1. Liste des excipients Carbonate de sodium anhydre. 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 <u>Avant reconstitution</u> : 4 ans 7 <u>Après reconstitution</u> : la solution reconstituée se conserve 4 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).	6.3. Durée de conservation modification du 31 mai 2012 4 ans. Après reconstitution : Les solutions reconstituées pour injection intraveineuse ou perfusion doivent être utilisées immédiatement. L'intervalle de temps entre le début de la reconstitution et la fin de l'injection intraveineuse ou de la perfusion ne doit pas excéder une heure. Administration d'injection intraveineuse par bolus Une solution pour une injection par bolus est préparée en diluant le produit MERONEM 1 g poudre pour solution injectable ou perfusion dans de l'eau pour préparation injectable pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml. La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée pour une injection par bolus a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante contrôlée (15-25°C). Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
	dilution, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Administration par perfusion intraveineuse Une solution pour perfusion est préparée en diluant le produit MERONEM 1 g poudre pour solution injectable ou perfusion dans soit une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour perfusion soit une solution de glucose à 5% (dextrose) pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 1 à 20 mg /ml. La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion reconstituée en utilisant une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour perfusion a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante contrôlée (15-25°C) ou 24 heures à 2-8°C. La solution préparée devra, si elle a été mise au réfrigérateur, être utilisée dans les 2 heures suivant la sortie du réfrigérateur. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. La solution reconstituée de MERONEM 1 g poudre pour solution injectable ou perfusion dans une solution de glucose 5% (dextrose) doit être utilisée immédiatement, c'est-à-dire dans l'heure qui suit la reconstitution.
6.6 <u>Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination</u> 8 - Agiter les solutions reconstituées avant emploi. - Tous les flacons sont pour usage unique. (cf. Posologie et Mode d'Administration).	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Injection Le méropénème pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau pour préparation injectable. Perfusion Pour une perfusion intraveineuse, les flacons de méropénème peuvent être directement reconstitués avec du chlorure de sodium à 0,9 % ou des solutions de glucose à 5 % pour perfusion. Chaque flacon est à usage unique.

RCP février 2008	RCP actuel En jaune : harmonisation européenne du RCP (15 octobre 2009) et modifications du 12 juin 2015 En rouge : modification des conditions de conservation de la rubrique 6.3 (2012)
	Utiliser des techniques aseptiques standard pour la préparation et l'administration de la solution. Agiter la solution avant emploi. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE 382 629-0 ou 34009 382 629 0 2 : 1348 mg de poudre en flacon (verre), boîte de 1 560 481-4 ou 34009 560 481 4 4 : 1348 mg de poudre en flacon (verre), boîte de 10	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE • 382 629-0 ou 34009 382 629 0 2: 1348 mg de poudre en flacon (verre), boîte de 1. • 387 830-6 ou 34009 387 830 6 3: 1348 mg de poudre en flacon (verre), boîte de 10.