

1.2 PRODUCT INFORMATION

1.3.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORIPEN INJECTION (MEROPENEM (ORIPEN-1) 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient :

Méropénem USP

Éq. au méropénem anhydre.....1 g

Un mélange stérile de Meropenem et
carbonate de sodium (sodium 90,2 mg)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable / pour perfusion.

Poudre blanc cassé remplie dans des flacons en verre transparent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MEROPENEM (ORIPEN-1) 1 g, poudre pour solution injectable / pour perfusion indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes

-Pneumonies, y compris pneumonies communautaires et pneumonies nosocomiales,

-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.

MEROPENEM (ORIPEN-1) peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'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

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

La dose de méropénem 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 nosocomiales dues à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter spp.*

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, y compris pneumonies communautaires et pneumonies nosocomiales	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 méropénem 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 méropénem 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 méropénem 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.

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, y compris pneumonies communautaires et pneumonies nosocomiales	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.

Le méropénem est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes. Il est également possible d'administrer des doses de méropénem 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 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 bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le choix du méropénem 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.

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

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 méropénem. Avant de débiter un traitement par le méropénem, 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 méropénem, 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 méropénem. L'arrêt du traitement avec le méropénem et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile*, doivent être envisagés. Des médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Des crises convulsives ont été peu fréquemment rapportées lors du traitement par les carbapénèmes, y compris le méropénem.

Une attention particulière doit être portée à la surveillance de la fonction hépatique lors du traitement par le méropénem en raison du risque de toxicité hépatique (dysfonctionnement hépatique avec cholestase et cytolyse).

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 méropénem. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

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

L'utilisation concomitante de méropénem et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée.

Ce médicament contient du sodium.

Ce médicament contient environ 3,9 mEq de sodium par dose de 1.0 g. A prendre en compte chez des patients suivant un régime hyposodé strict.

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 méropénem au niveau de la sécrétion tubulaire et inhibe de ce fait l'excrétion rénale du méropénem, ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique du méropénem. Une attention particulière est requise si le probénécide est co-administré avec le méropénem.

L'effet potentiel du méropénem 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.

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.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données concernant l'utilisation de méropénem 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.

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

Allaitement

On ne sait pas si le méropénem est excrété dans le lait maternel chez la femme allaitante. Chez l'animal, le méropénem 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 méropénem 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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est disponible.

4.8. Effets indésirables

Chez 4872 patients ayant eu 5026 expositions au méropénem, les effets indésirables liés au méropénem 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 méropénem les plus fréquemment rapportés sont la thrombocytose (1.6 %) et l'augmentation des enzymes hépatiques (1.5-4.3 %).

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 méropénem 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 $>1/100$ 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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Evénement
Infections et infestations	Peu fréquent	Candidose orale et vaginale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocythémie
	Peu fréquent	Eosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie
	Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Cedème 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,
	Fréquence indéterminée	Colite associée aux antibiotiques (voir rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation 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	Eruption, prurit
	Peu fréquent	Urticaire
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème 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

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 méropénem et son métabolite.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, CARBAPENEMES, Code ATC: J01DH02.

Mode d'action

Le méropénem 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 du méropénem dépasse la CMI ($T > CMI$) est le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité. Dans les modèles précliniques, le méropénem 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.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne au méropénem 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 entre le méropénem 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 établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques cliniques établies par l'EUCAST pour le méropénem (2009-08-05, v 3.1)

Organisme	Sensible (S)	Résistant (R)
	(mg/l)	(mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas	≤ 2	> 8
Acinetobacter	≤ 2	> 8
Streptococcus, groupes A, B, C, G	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 2	> 2
Autres streptocoques	≤ 2	> 2
Enterococcus	--	--
Staphylococcus ²	note ³	note ³
Haemophilus influenzae ¹ et Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ^{2,4}	≤ 0,25	> 0,25
Anaérobies à Gram positif	≤ 2	> 8
Anaérobies à Gram négatif	≤ 2	> 8
Concentrations critiques non liées à l'espèce ⁵	≤ 2	> 8

¹ Les concentrations critiques de méropénem pour *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* en cas de méningite sont de 0,25/1 mg/l.

² Les souches ayant des valeurs de CMI supérieures à la concentration critique S/I sont rares ou n'ont pas été signalées 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 une CMI supérieure à la concentration critique résistante actuelle (en italique), ces isolats doivent être considérés comme résistants.

³ La sensibilité des staphylocoques au méropénem est déduite de leur sensibilité à la méticilline.

⁴ Les concentrations critiques de méropénem pour *Neisseria meningitidis* s'appliquent uniquement à la méningite.

⁵ Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes des distributions des CMI d'espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées pour les espèces non mentionnées dans le tableau et les annotations.

-- = Test de sensibilité non recommandé car l'espèce n'est pas une cible de ce médicament.

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> [§]
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méticilline) [‡]
<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
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp (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</i> spp
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
Aérobies à Gram négatif
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Legionella</i> spp
Autres micro-organismes
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>

Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

Espèces présentant une sensibilité naturellement intermédiaire

Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants au méropénem

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

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 méropénem.

Une étude portant sur 12 patients auxquels ont été administrés 1 000 mg de méropénem 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 méropénem 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 méropénem 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.

Métabolisme

Le méropénem est métabolisé par hydrolyse du noyau bêta-lactame générant un métabolite inactif sur le plan microbiologique. *In vitro*, le méropénem 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 méropénem 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 méropénem 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 méropénem. 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.

Le méropénem 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 méropénem après administration de doses répétées.

Patients adultes

A 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 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 méropénem 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 méropénem et 12 % est excrété sous forme du métabolite. Les concentrations de méropénem 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 méropénem 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.

5.3. Données de sécurité préclinique

La DL50 du méropénem administré en IV chez les rongeurs est supérieure à 2000 mg/kg.

Les études réalisées sur l'animal montrent que les reins tolèrent bien le méropénem. 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 méropénem 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 méropénem est bien tolérée chez l'animal.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucun excipient n'est utilisé.

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

2 ans.

Après reconstitution :

Administration d'injection intraveineuse par bolus

Une solution pour une injection par bolus est préparée en diluant le produit MEROPENEM (ORIPEN-1) 1 g, poudre pour solution injectable / pour 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 2 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 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 MEROPENEM (ORIPEN-1) 1 g, poudre pour solution injectable / pour 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 4 heures à température ambiante contrôlée (15-25°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 MEROPENEM (ORIPEN-1) 1 g, poudre pour solution injectable / pour perfusion dans une solution de glucose 5% (dextrose) doit être utilisée immédiatement, c'est-à-dire dans l'heure qui suit la reconstitution.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1342.1 mg en flacon (verre de type I) de 30 ml muni d'un bouchon (caoutchouc butylique gris) et serti d'une capsule (aluminium gris).

Boîte de 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**Injection**

Le méropénem pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables.

Perfusion

Pour une perfusion intraveineuse, les flacons de méropénem 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.

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

Agiter la solution reconstituée avant emploi.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MEDNEXT BIOTECH LTD.

30-Mahaveer Nagar, New Bhupalpura,
Udaipur (Rajasthan) -313001 India

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

