

# Meropenem Labatec® i.v. 500mg, 1g (For Intravenous Use Only)

Product Information Leaflet for Meropenem  
Labatec® i.v. 500 mg and 1 g, Powder for Solution  
for Infusion

## French Version

### Méropénème Labatec® i.v.

#### Composition

**Principe actif:** Méropénemum ut Méropénemum trihydricum.

**Excipient:** Natrii carbonas anhydricus.

#### Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 flacon perforable contient 500 mg ou 1 g de méropénème, sous forme de poudre pour solution injectable ou pour perfusion i.v., devant être reconstituée.

Natrii carbonas anhydricus: 104 mg ou 208 mg, correspondant à 45,1 mg (1,96 mval) ou 90,2 mg (3,92 mval) de sodium par flacon.

#### Indications/Possibilités d'emploi

Méropénème Labatec i.v. est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement des infections sévères, provoquées par un ou plusieurs germes sensibles au Méropénème, à titre de traitement empirique avant l'identification des germes en cause dans:

les infections des voies respiratoires inférieures;

les infections des voies urinaires, y compris les infections compliquées;

les infections intra-abdominales;

les infections gynécologiques, y compris les infections du postpartum;

les infections cutanées et des tissus mous;

les méningites chez l'enfant (l'expérience chez l'adulte est très limitée);

les septicémies;

à titre de traitement empirique, y compris en monothérapie dans les suspicions d'infection bactérienne chez les patients immunosupprimés neutropéniques;

Méropénème Labatec i.v. est indiqué pour le traitement des infections mixtes, provoquées par des souches sensibles des germes aérobies et anaérobies;

monothérapie ou en thérapie combinée lors d'exacerbations infectieuses aiguës (bronchite, pneumonie) chez les patients présentant une fibrose kystique.

Les recommandations officielles pour un usage mesuré des antibiotiques doivent être respectées, en particulier les recommandations d'utilisation destinées, afin d'éviter une augmentation des résistances aux antibiotiques.

#### Posologie/Mode d'emploi

##### Posologie normale chez l'adulte

La posologie chez l'adulte est comprise entre 1,5 g et 6 g par jour, répartis en 3 doses. On administre habituellement 500 mg ou 1 g de Méropénème Labatec i.v. toutes les 8 heures par voie intraveineuse, en fonction de la nature et de la sévérité de l'affection, de la sensibilité connue ou attendue du germe et de l'état général du patient.

**Exceptions:** Lors des épisodes fébriles chez des patients neutropéniques, la dose devra être de 1 g de Méropénème Labatec i.v. toutes les 8 heures. La dose recommandée dans les méningites est de 2 g de Méropénème Labatec i.v. toutes les 8 heures (l'expérience chez l'adulte est très limitée, n'est pas le médicament de choix en cas de méningite).

Chez les patients présentant une fibrose kystique, la dose recommandée est de 2 g de Méropénème Labatec i.v. toutes les 8 heures, pour les patients <50 kg: 40 mg/kg de poids corporel.

Méropénème Labatec i.v. est administré en injection intraveineuse en bolus pendant 5 minutes ou en perfusion intraveineuse brève pendant 15 à 30 minutes (voir également «Préparation de la solution intraveineuse»).

Tout comme pour les autres antibiotiques, il convient d'être prudent chez les patients qui présentent un état critique avec une infection connue ou suspectée des voies respiratoires inférieures, due à *Pseudomonas aeruginosa*. Pendant le traitement d'une telle infection, il convient de procéder régulièrement à une étude de la

# Meropenem Labatec ®i.v 500mg, 1g (For Intravenous Use Only)

sensibilité (voir également «Propriétés/Effets: Développement d'une résistance»).

## **Posologie de Méropénème Labatec i.v. chez les patients qui présentent une insuffisance rénale**

Si la clairance de la créatinine est inférieure à 51 mL/min, il convient de procéder à une réduction posologique en conformité avec le tableau suivant:

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie (basée sur une dose unitaire de 500 mg à 2 g toutes les 8 heures)	Intervalle (heures)
26–50	1 unité	Toutes les 12 heures
10–25	0,5 unité	Toutes les 12 heures
<10	0,5 unité	Toutes les 24 heures

Le méropénème est éliminé par hémodialyse. En vue d'un traitement efficace lors de la poursuite du traitement, il convient d'administrer la dose unitaire indiquée en fonction de la sévérité et du type de l'infection après la fin de la dialyse. On ne dispose d'aucune donnée sur la dialyse péritonéale.

## **Posologie de Méropénème Labatec i.v. chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique**

Aucune réduction posologique n'est nécessaire.

## **Posologie de Méropénème Labatec i.v. chez les patients âgés**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés qui présentent une clairance de la créatinine >50 mL/min.

## **Posologie de Méropénème Labatec i.v. chez l'enfant**

L'efficacité et la sécurité chez des enfants au-dessous de 3 mois n'ont pas été examinées.

La posologie intraveineuse pour les nourrissons âgés de plus de 3 mois et les enfants d'un âge allant jusqu'à 12 ans est de 10 à 40 mg/kg de poids toutes les 8 heures en fonction de la sévérité et du type de l'infection, de la nature des germes pathogènes connus ou suspectés et de l'état général de l'enfant. On choisit pour les enfants d'un poids supérieur à 50 kg la dose de l'adulte.

Méropénème Labatec i.v. est administré par injection intraveineuse en bolus pendant 5 minutes ou en perfusion intraveineuse brève pendant 15 à 30 minutes.

**Exceptions:** Lors des épisodes fébriles chez les enfants neutropéniques, la dose devra être de 20 mg/kg toutes les 8 heures. La dose recommandée dans les méningites est de 40 mg/kg toutes les 8 heures. Chez les patients présentant une fibrose kystique, la dose recommandée est de 40 mg/kg de

Méropénème Labatec i.v. toutes les 8 heures (dose maximale: 2 g toutes les 8 h).

On ne dispose pas de données cliniques sur la posologie de Méropénème Labatec i.v. chez les enfants qui présentent une insuffisance rénale.

## **Contre-indications**

Le méropénème est contre-indiqué chez les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité à ce produit.

## **Mises en garde et précautions**

Les patients avec une réaction d'hypersensibilité connue aux carbapénèmes, aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques de la classe des bêta-lactames pourraient également présenter une réaction excessive au méropénème.

Comme pour tous les antibiotiques du type bêta-lactame, on a rarement rapporté des réactions d'hypersensibilité (voir «Effets indésirables»).

Comme pour tous les antibiotiques, on peut observer une prolifération excessive de germes non sensibles, d'où la nécessité d'une surveillance régulière chez tous les patients. S'il apparaît une diarrhée pendant le traitement, il convient d'envisager au point de vue diagnostique la possibilité d'une colite pseudomembraneuse, provoquée par les antibiotiques.

Pour les données sur le potentiel des crises convulsives voir «Effets indésirables».

Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique préexistante, la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement pendant la thérapie sous Méropénème Labatec i.v.

L'efficacité et la sécurité chez des enfants au-dessous de 3 mois n'ont pas été examinées.

Méropénème Labatec i.v. peut baisser le taux sérique de l'acide valproïque. Certains patients peuvent donc présenter des taux sous-thérapeutiques.

## **Interactions**

Le probénécide est soumis à une sécrétion tubulaire active comme le méropénème. Cette propriété donne lieu à une inhibition de l'excrétion rénale du méropénème et donc à un accroissement de la demi-vie plasmatique et des concentrations plasmatiques.

Etant donné que l'efficacité et la durée d'action du méropénème seul sont appropriées, l'administration simultanée de probénécide n'est pas recommandée.

# Meropenem Labatec ®i.v 500mg, 1g (For Intravenous Use Only)

Les effets du méropénème sur la liaison aux protéines d'autres médicaments ou métabolites n'a pas fait l'objet d'études. Comme la liaison du méropénème aux protéines est toutefois faible (2%), on ne devra pas s'attendre à observer des interactions avec d'autres médicaments.

Le méropénème a été administré en association avec divers médicaments. Les interactions n'ont pas été étudiées systématiquement, à l'exception du probénécide.

Méropénème Labatec i.v. peut baisser le taux sérique de l'acide valproïque. Certains patients peuvent donc présenter des taux sous-thérapeutiques.

## Grossesse/Allaitement

Les études de la reproduction animale n'ont montré aucun risque pour le fœtus, mais il n'a pas été procédé à des études contrôlées chez les femmes enceintes.

Dans les études animales, on a retrouvé des concentrations très faibles de méropénème dans le lait des femelles. Le méropénème ne devra être administré pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

## Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Il est invraisemblable que les patients en raison de leur maladie soient encore capables de conduire une voiture ou d'utiliser des machines, que cette aptitude soit donc affectée.

## Effets indésirables

Les fréquences sont définies de la manière suivante:

Très fréquents (>10%), fréquents (>1%–<10%), occasionnels (>0,1%–<1%),

rars (>0,01%–<0,1%), très rares (<0,01%).

### Circulation sanguine et lymphatique

*Fréquent*: thrombocytémie.

*Occasionnels*: éosinophilie, thrombocytopénie.

*Rares*: neutropénie, agranulocytose, leucopénie; le test de Coombs direct ou indirect peut devenir positif (voir également «Remarques particulières: influence sur les méthodes de diagnostic»).

*Très rares*: Anémie hémolytique.

### Système immunitaire

*Très rares*: oedème de Quincke, signes d'anaphylaxie.

### Système nerveux

*Occasionnels*: céphalées, paresthésies.

On a rapporté dans les études cliniques des crises convulsives chez 0,5% des patients (20 cas de 3911); 2 de ces crises convulsives ont été considérées comme étant possiblement liées au médicament (0,05%).

Une relation de causalité avec le méropénème n'a pas pu être démontrée.

### Troubles gastro-intestinaux

*Fréquents*: nausées, vomissements, diarrhée.

*Très rares*: colite pseudomembraneuse.

Troubles hépato-biliaires.

*Fréquents*: élévation des transaminases sériques (6,4%), chez les patients qui présentent une mucoviscidose (13,0%), en cas de méningite (12,5%) et/ou de la bilirubine (15,4%) et/ou des phosphatases alcalines (0,5%) et/ou de la lactico-déshydrogénase (voir également «Remarques particulières: influence sur les méthodes de diagnostic»).

### Troubles cutanés

*Occasionnels*: érythèmes, prurit, urticaire.

*Très rares*: érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse toxique épidermale.

### Troubles généraux et réactions liées au site d'administration

*Fréquent*: inflammation, thrombophlébite, douleurs.

*Rares*: candidose orale ou vaginale.

Une induction de bêtalactamases est possible (voir aussi «Propriétés/Effets: Synergies/antagonisme»).

Comme pour tous les antibiotiques, on peut observer lors des traitements prolongés une prolifération de germes et de champignons non sensibles. S'il survient une telle surinfection, il convient de mettre en oeuvre immédiatement un traitement approprié.

# Meropenem Labatec ®i.v 500mg, 1g (For Intravenous Use Only)

## Surdosage

Un surdosage volontaire par le méropénème est improbable bien qu'un surdosage accidentel puisse se voir dans le cadre d'une thérapie, avant tout chez les insuffisants rénaux.

Des expériences limitées après la mise sur le marché indiquent que les effets indésirables qui apparaissent après un surdosage correspondent aux effets indésirables décrits (voir section «Effets indésirables»). Si de tels symptômes apparaissent, on peut en général y remédier par arrêt du traitement ou réduction de la dose.

Un traitement symptomatique peut être pris en considération.

Chez des sujets sains, le méropénème est normalement rapidement éliminé par voie rénale. Méropénème et son métabolite peuvent être éliminés par une hémodialyse.

## Propriétés/Effets

Code ATC: J01DH02

### Mécanisme d'action

Le méropénème est un antibiotique de la classe des carbapénèmes, devant être utilisé par voie parentérale; il est stable vis-à-vis de la dihydropeptidase-I (DHP-I) d'origine humaine.

Le méropénème inhibe la synthèse bactérienne des parois cellulaires. La bonne pénétration du méropénème à travers la paroi cellulaire, sa stabilité vis-à-vis de la plupart des bêta-lactamases du type sérine et son affinité marquée pour les protéines liées à la pénicilline (PLP) donnent lieu à une activité bactéricide puissante vis-à-vis d'un large spectre de germes pathogènes aérobie et anaérobies, Gram-positifs et Gram-négatifs. Les concentrations bactéricides du principe actif (CMB) ne sont en principe pas plus élevées qu'un degré de CMI que les concentrations minimales inhibitrices.

### Spectre d'activité in vitro

Les tableaux suivants énumèrent les germes les plus importants, sensibles *in vitro* au méropénème (CMI ≤4 mg/l):

	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) mg/l		
	Nombre de Souches Gammes des CMI-90		
	isolées	CMI	CMI-90
<b>Germes aérobies</b>			
<b>Gram-positifs</b>			
Bacillus ssp.	52	0,03–2	0,5
Corynebacterium diphtheriae	24	0,008–8	0,5
Enterococcus avium	32	0,008–64	4
Listeria monocytogenes	154	0,06–4	0,25
Staphylococcus aureus (pénicillinase-positifs et -négatifs)	2607	0,008–32	0,25
Staphylococcus epidermidis	1029	0,008–64	4
Staphylococcus hominis	79	0,03–32	2
Staphylococcus saprophyticus	173	0,06–32	0,5
Staphylococcus warneri	90	0,008–16	2
Streptococcus agalactiae	376	≤0,008–4	0,06

Streptococcus bovis	21	0,016–4	0,25
Streptococcus equi	64	≤0,008–0,13	0,03
Streptococcus Groupe G	63	≤0,008–0,06	0,03
Streptococcus milleri	27	0,008–0,13	0,06
Streptococcus mitis	33	0,008–4	1
Streptococcus mitior	11	0,008–0,13	0,03
Streptococcus pneumoniae	452	≤0,008–2	0,06
Streptococcus pneumoniae (penicillin-résistant)	97	0,03–2	1
Streptococcus pyogenes	302	≤0,008–0,13	<0,06
Streptococcus sanguis	65	0,008–4	1
Streptococcus viridans	90	≤0,008–4	2

Enterococcus faecium et le staphylococcus aureus méthicillino-résistant sont résistants au méropénème. Enterococcus faecalis, E. liquifaciens, lactobacillus spp., nocardia asteroides et les streptocoques du groupe F présentent une sensibilité intermédiaire (CMI 8 mg/l).

	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) mg/l		
	Nombre de Souches Gammes des CMI-90		
	isolées	CMI	CMI-90
<b>Germes aérobies</b>			
<b>Gram-négatifs</b>			
<b>Coques gram-négatifs</b>			
Acinetobacter calcoaceticus var anitratus	461	0,03→128	2
Acinetobacter calcoaceticus var Iwoffii	48	0,016–4	0,05
Gardnerella vaginalis	35	≤0,008–0,13	0,06
Moraxella (= Branhamella) catarrhalis	212	≤0,008–0,25	0,008
Neisseria gonorrhoeae (penicillin-sensibel und resistant)	567	≤0,008–0,5	0,03
Neisseria meningitidis	98	≤0,008–0,03	0,16
<b>Entérobactériacées:</b>			
Citrobacter diversus	235	≤0,008→8	≤0,06
Citrobacter freundii	656	≤0,008–32	0,13
Enterobacter aerogenes	427	≤0,008–8	0,13
Enterobacter agglomerans (= Pantoea agglomerans)	97	≤0,008–1	0,13
Enterobacter cloacae	1201	≤0,008–16	0,25
Escherichia coli	3683	≤0,008–4	<0,06
Hafnia alvei	97	≤0,008–0,5	0,06
Klebsiella aerogenes	35	≤0,008–0,06	0,03
Klebsiella oxytoca	518	≤0,008–4	0,06
Klebsiella pneumoniae	1241	≤0,008–4	0,06
Morganella morganii	567	0,016→8	0,25
Proteus mirabilis	1398	≤0,008–4	0,13
Proteus penneri	17	0,016–0,5	0,5
Proteus vulgaris	377	≤0,008–4	0,25
Providencia rettgeri	203	0,016–2	0,25
Providencia stuartii	361	≤0,008–8	≤0,5
Salmonella spp.	308	≤0,008–0,13	≤0,06
Salmonella typhi	79	≤0,008–0,06	<0,06
Serratia liquefaciens	68	≤0,008–2	0,13

Meropenem Labatec ®i.v  
500mg, 1g (For Intravenous Use Only)

<i>Serratia marcescens</i>	764	≤0,008–32	0,25
<i>Shigella flexneri</i>	28	0,016–0,06	0,03
<i>Shigella sonnei</i>	46	0,016–0,06	0,06
<i>Yersinia enterocolitica</i>	105	0,016–0,06	0,06
<b>Diverses bactéries Gram-négatifs</b>			
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	30	≤0,06–>128	4
<i>Aeromonas caviae</i>	61	≤0,016–0,25	<0,06
<i>Aeromonas hydrophila</i>	109	0,008–>128	0,5
<i>Alcaligenes odorans</i> (= <i>A. faecalis</i> )	15	0,03–0,25	0,25
<i>Bordetella</i> spp.	11	0,03–2	2
<i>Campylobacter jejuni</i>	65	≤0,008–0,06	0,03
<i>Campylobacter pylori</i> (= <i>Helicobacter pylori</i> )	11	0,06–0,13	0,13
<i>Haemophilus ducreyi</i>	111	0,016–0,13	0,13
<i>Haemophilus influenzae</i>	1163	≤0,008–1	0,13
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	11	0,016–0,25	0,25
<i>Legionella pneumophila</i>	24	≤0,008–0,13	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	19	0,008–0,13	0,13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3018	0,008–>128	4
<i>Pseudomonas acidovorans</i> (= <i>Comamonas acidovorans</i> )	22	0,03–0,25	0,25
<i>Vibrio cholerae</i>	20	≤0,06–0,5	0,25
<i>Vibrio vulnificus</i>	20	≤0,06–0,06	≤0,06

*Stenotrophomonas maltophilia* (= *Xanthomonas maltophilia*) est résistant au méropénème; *P. putida*, *B. cepacia* et *P. fluorescens* présentent une sensibilité intermédiaire.

	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) mg/l		
	Nombre de Souches isolées		CMI-90
	Gammes des CMI		
<b>Germes anaérobies Gram-négatifs:</b>			
<b>Germes anaérobies</b>			
<i>Bacteroides fragilis</i>	1067	≤0,008–>128	0,5
<i>Bacteroides distasonis</i>	131	0,03–16	1
<i>Bacteroides ovatus</i>	79	≤0,06–16	0,5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	244	0,008–8	0,5
<i>Bacteroides uniformis</i>	57	≤0,03–16	0,5
<i>Bacteroides vulgatus</i>	109	0,03–4	0,5
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> ss mel et ss intermedius ( <i>Prevotella melaninogenica</i> et <i>intermedia</i> )	118	0,008–8	0,5
<i>Bacteroides bivius</i> (= <i>Prevotella bivia</i> )	159	0,008–4	0,5
<i>Bacteroides oralis</i> (= <i>Prevotella oralis</i> )	65	≤0,008–0,5	0,25
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	39	≤0,008–0,25	0,13
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	27	0,008–8	2
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	24	≤0,008–>128	0,03
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	71	≤0,008–1	0,13
<i>Veillonella parvula</i>	30	≤0,008–2	0,13

<b>Germes anaérobies Gram-négatifs:</b>			
<b>Germes anaérobies</b>			
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	20	0,03–2	0,25
Anaérobe Kokken	49	≤0,008–0,13	0,06
<i>Bifidobacterium</i> spp.	19	≤0,008–2	1
<i>Clostridium butyricum</i>	20	0,03–1	0,5
<i>Clostridium difficile</i>	212	0,008–4	2
<i>Clostridium perfringens</i>	336	≤0,008–1	≤0,06
<i>Clostridium sporogenes</i>	28	0,03–1	0,25
<i>Eubacterium lentum</i>	17	0,016–0,25	0,13
<i>Peptococcus magnus</i> (= <i>Peptostreptococcus magnus</i> )	52	≤0,008–0,5	0,13
<i>Peptococcus saccharolyticus</i> (= <i>Staphylococcus sacch.</i> )	15	≤0,008–0,25	0,25
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	79	≤0,008–4	2
<i>Propionibacterium acnes</i>	37	≤0,008–0,25	0,25
<i>Mobiluncus</i> spp.	20	≤0,008–0,06	0,06

**Méthode de détermination des CMI**

Des disques de diffusion contenant 10 µg de méropénème sont disponibles. Ils présentent sur gélose de Müller-Hinton ou Iso-Sensitest-Agar une bonne corrélation entre le diamètre inhibiteur et les CMI (calculés en conformité avec les directives du CLSI, 1992).

	Diamètre inhibiteur	CMI
Germes sensibles	≥14 mm	≤4 mg/l
Germes de sensibilité intermédiaire	12–13 mm	8 mg/l
Germes résistants	≤11 mm	≥16 mg/l

**Synergies/Antagonisme**

Les associations de méropénème avec des glucopeptides, des aminoglycosides, la ciprofloxacine, la ceftriaxone, l'ampicilline, le chloramphénicol, la clindamycine ou le métronidazole étaient *in vitro* indifférentes/additives ou synergiques. L'administration simultanée d'un antibiotique instable vis-à-vis des bêta-lactamases n'est pas recommandée, étant donné que son activité pourrait être atténuée par l'induction de bêta-lactamases.

**Effet post-antibiotique (EPA)**

L'EPA est variable pour chaque couple antibiotique/organisme et dépend des concentrations du médicament et de la durée de l'exposition. On utilise pour la détermination de l'EPA *in vitro* des méthodes variables; c'est pourquoi les résultats de ces études ne sont pas toujours comparables. Néanmoins, on peut conclure à partir des données disponibles que le méropénème exerce sur la plupart des germes un effet post-antibiotique d'une durée allant jusqu'à six heures. On a mis en évidence chez des souris immunodéprimées un EPA du méropénème vis-à-vis de *P. aeruginosa*.

# Meropenem Labatec ®i.v 500mg, 1g (For Intravenous Use Only)

## **Développement d'une résistance**

Une résistance peut se développer, si les sites de liaison (PLP) se modifient et si de ce fait l'affinité pour l'antibiotique de type bêta-lactame diminue (par exemple pour les staphylocoques méthicillino-résistants). Lors du traitement d'une infection par *P. aeruginosa*, il convient de procéder régulièrement à une étude de la sensibilité, car on peut observer une réduction du passage à travers la membrane externe (voir également «Posologie/Mode d'emploi»). Cet effet est plus marqué pour l'imipénème que pour le méropénème.

Il n'existe généralement pas de résistance croisée avec l'imipénème/cilastatine et avec les autres antibiotiques de la classe des bêta-lactames.

## **Pharmacocinétique**

### **Distribution**

Chez le volontaire sain, on a obtenu des concentrations plasmatiques maximales de l'ordre de 11, 23, 49 et 115 mg/l après l'administration unique de 250 mg, 500 mg, 1 g et 2 g en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes. Une injection intraveineuse en bolus pendant 5 minutes a donné lieu chez le volontaire à des concentrations plasmatiques de l'ordre de 52 mg/l après une dose de méropénème de 500 mg et de 112 mg/l après une dose de 1 g. Dans une étude «crossover» avec 9 volontaires sains, des perfusions de 1 g de Méropénème Labatec i.v. par voie intraveineuse pendant 2, 3 et 5 minutes ont abouti à des concentrations plasmatiques maximales de 110, 91 et 94 mg/l.

Après une injection intraveineuse de 500 mg de méropénème, les concentrations plasmatiques se sont abaissées 6 heures après l'injection à des concentrations  $\leq 1$  mg/l. A des doses de 500 mg toutes les 8 heures par voie intraveineuse ou de 1 g toutes les 6 heures par voie intraveineuse, on n'a pas observé d'accumulation du produit chez les patients présentant une fonction rénale normale.

La liaison du méropénème aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 2% et le volume de distribution de 0,25 l/kg de poids corporel.

Le méropénème pénètre en concentrations cliniques efficaces dans les différents liquides et tissus de l'organisme. On a obtenu des concentrations maximales moyennes de 3,6–6,4 mg/kg dans l'appareil respiratoire et de 2,6–2,9 mg/kg dans le tissu intra-abdominal.

La pénétration dans le liquide céphalorachidien est minime en cas de méninges non-enflammées. Contrairement à ce fait, on a obtenu chez les patients présentant une méningite bactérienne (80% des patients âgés de moins de 12 ans) des concentrations de liquide céphalorachidien qui dépassent les CMI 90 de la plupart des germes pathogènes significatives (concentrations maximales de 3,3 mg/l à un dosage de 40 mg/kg de poids corporel chez les enfants).

On a retrouvé dans les études animales des concentrations très faibles de méropénème dans le lait des femelles.

### **Métabolisme/Élimination**

La clairance rénale du méropénème est de 196 mL/min. Près de 70% du méropénème administré par voie intraveineuse sont éliminés activement sous une forme inchangée en 12 heures dans les urines; ultérieurement on ne peut déceler dans les urines plus que des quantités minimales. Les 30% qui restent du méropénème appliqué en i.v. sont métabolisés et le seul métabolite est inactif sur le plan microbiologique et est éliminé par voie rénale. Des concentrations urinaires supérieures à 10 mg/l de méropénème sont retrouvées jusqu'à 5 heures après une injection de 500 mg. La demi-vie d'élimination est de l'ordre d'une heure chez les patients présentant une fonction rénale normale et de 1,5 h chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

### **Cinétique pour certains groupes de patients**

Des études chez l'enfant ont montré que la pharmacocinétique est analogue à celle observée chez l'adulte. Elle est linéaire pour des doses allant de 10 à 40 mg/kg.

La demi-vie de Méropénème Labatec i.v. est plus courte chez les patients présentant une fibrose kystique que chez les personnes saines. Après l'administration unique de 15 mg/kg, on a obtenu une demi-vie plasmatique de 0,73 h. La clairance de beaucoup des antibiotiques de la classe des bêta-lactames est élevée chez les patients présentant une fibrose kystique. L'intervalle de dosage établi pour Méropénème Labatec i.v. est de 8 heures. On ne dispose pas d'expériences cliniques en ce qui concerne l'administration toutes les 6 heures (voir aussi «Posologie/Mode d'emploi»).

La clairance plasmatique présente chez les insuffisants rénaux une corrélation avec la clairance de la créatinine. Une adaptation posologique est nécessaire chez ces patients (voir également «Posologie/Mode d'emploi»).

La clairance plasmatique diminue chez les sujets âgés en fonction de la réduction de la clairance de la créatinine, liée à l'âge.

Des études chez les patients présentant des affections hépatiques n'ont montré aucune action sur la pharmacocinétique du méropénème.

## **Données précliniques**

Cinq tests de mutagénicité n'ont montré aucun signe de mutagénicité du méropénème.

Les études menées chez le rat et le lapin pour évaluer la toxicité sur la reproduction, avec les doses maximales possibles, n'ont pas montré de potentiel tératogène (jusqu'à la dose de 120 mg/kg de poids, il n'y a pas eu de réduction du poids corporel chez les rats de la première génération). Dans une étude préliminaire menée chez le singe, l'incidence des avortements a été augmentée après l'administration de doses de 500 mg/kg de poids.

# Meropenem Labatec ®i.v 500mg, 1g (For Intravenous Use Only)

Dans les expérimentations animales, l'administration intraveineuse de méropénème a été bien tolérée. Rien n'indiquait que les animaux jeunes soient plus sensibles que les adultes.

Dans les études de toxicité menées chez l'animal, la toxicité du métabolite du méropénème a été aussi faible que celle de la molécule mère.

## Remarques particulières

### Incompatibilités

Méropénème Labatec i.v. ne peut être mélangé qu'aux médicaments mentionnés au paragraphe «Directives pour la manipulation».

### Influence sur les méthodes de diagnostic

Le test de Coombs direct ou indirect peut donner un résultat positif. Une élévation des transaminases sériques et/ou des phosphatases alcalines et/ou de la lactico-déshydrogénase a été occasionnellement observée. Jusqu'à présent, on ne connaît pas d'autres interférences.

### Conservation

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur le récipient avec la mention «EXP».

**Stabilité des solutions préparées:** voir tableau «Remarques concernant la manipulation, préparation de la solution intraveineuse».

### Remarques concernant le stockage

Les flacons perforables de Méropénème Labatec i.v. intraveineux à reconstituer doivent être conservés à température ambiante (15-25 °C).

### Remarques concernant la manipulation

### Préparation de la solution intraveineuse

**Injection en bolus:** On ajoute pour l'injection en bolus 10 mL de soluté aqueux à usage injectable pour 500 mg de méropénème; cette dose correspond à une concentration finale de 50 mg/mL. Les solutions de Méropénème Labatec i.v. (1–50 mg/mL) dans un soluté aqueux ou du sérum physiologique sont stables dans les ampoules en verre, les flacons de perfusion et les sachets en plastique pendant au moins 2 heures à la température ambiante (15–25 °C) ou pendant 12 heures dans un soluté aqueux et 18 heures dans du sérum physiologique au réfrigérateur (2–8 °C).

**Perfusion intraveineuse:** Pour une perfusion intraveineuse, Méropénème Labatec i.v. ne devra être mis en solution que dans

les solutions à perfuser, mentionnées dans le tableau suivant et ne devra être soumis à une dilution complémentaire qu'à l'aide de ces solutions (concentration finale: 1–20 mg/mL). Ne pas congeler les solutions. Si possible, utiliser uniquement des solutions de Méropénème Labatec i.v. fraîchement préparées. Les solutions reconstituées se présentent sous une forme claire ou colorée jaune pâle. Conservées dans des sachets à perfuser, ces solutions restent stables pendant au moins 1 heure à la température ambiante (15–25 °C) et pendant 2 heures au réfrigérateur (2–8 °C). Des données précises sur la stabilité physico-chimique des solutions reconstituées figurent dans le tableau suivant :

Solutions se prêtant à une perfusion (1–20 mg/mL)	4 °C	Conservation (h) à: 15–25 °C
Sérum physiologique	18	2
Sérum glucosé à 5%	8	1
Sérum glucosé à 5% et chlorure de potassium à 0,15%	8	1
Solutions se prêtant à une perfusion (1–20 mg/mL)	4 °C	Conservation (h) à: 15–25 °C
Sérum glucosé à 5% et bicarbonate de sodium à 0,02%	6	1
Sérum glucosé à 5% et chlorure de sodium à 0,2%	2	1
Mannitol à 2,5%	2	16
Sérum glucosé à 10%	2	1
Sérum glucosé à 5% et sérum physiologique	2	1

La solution reconstituée pour injection ou pour perfusion ne contient pas d'agent conservateur. Pour des raisons d'ordre microbiologique, la solution prête à l'emploi, doit être utilisée immédiatement après reconstitution. A usage unique seulement. Jeter le reste de solution après emploi.

## Numéro d'autorisation

59463 (Swissmedic).

## Présentation

Méropénème Labatec i.v., poudre 500 mg:  
flacons perforables (20 mL) 10 [A].

Méropénème Labatec i.v., poudre 1 g:  
flacons perforables (20 mL) 10 [A].

## Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

## Mise à jour de l'information

Août 2009.