

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Autriche	Optinem i.v. 500 mg - Trockenstechampullen	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20ml
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Autriche	Optinem i.v. 1 g - Trockenstechampullen	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g /30ml
Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgique	Meronem IV 500mg	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgique	Meronem IV 1g	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Bulgarie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Bulgarie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Chypre	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	MERONEM	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Chypre	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	MERONEM	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
République Tchèque	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	MERONEM	500 mg	Poudre pour solution injectable	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
République Tchèque	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	MERONEM	1 g	Poudre pour solution injectable	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemark	MERONEM	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danemark	MERONEM	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Estonie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Royaume-Uni	Meronem	500mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/10 ml
Estonie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Royaume-Uni	Meronem	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/20 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlande	Meronem 500mg	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finlande	Meronem 1g	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
France	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cedex France	MERONEM 500mg poudre pour solution injectable IV	500mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
France	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL- MALMAISON Cedex France	MERONEM 1g poudre pour solution injectable IV	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Allemagne	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Allemagne	Meronem 500 mg	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/10 ml 5 mg/ml
Allemagne	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postal 22876 Wedel Allemagne	Meronem 1000 mg	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/20 ml 5 mg/ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Grèce	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave. GR-141 22 Iraklion Attikis, Grèce	Meronem	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Grèce	CANA Pharmaceutical Laboratories Societe Anonyme 446 Irakliou Ave GR-141 22 Iraklion Attikis, Grèce	Meronem	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Hongrie	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hongrie	Meronem 500mg intravenas injekcio	500mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Hongrie	AstraZeneca Kft. - Hungary H-2045 Törökbálint Park u. 3. Hongrie	Meronem 1g intravenas injekcio	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Islande	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Royaume-Uni	Meronem 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	500mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Islande	AstraZeneca UK Ltd. Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TF Royaume-Uni	Meronem 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Irlande	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Irlande	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 500 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 1000 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 500 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso intramuscolare	500 mg	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie intramusculaire	500 mg/2 ml (non commercialisé)
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 250 mg polvere e solvante per soluzione iniettabile per uso endovenoso	250 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	250 mg/5 ml (non commercialisé)

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 500 mg poudre e solvante per soluzione iniettabile per uso endovenoso	500 mg	Poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/10 ml (non commercialisé)
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 1000 mg poudre e solvante per soluzione iniettabile per uso endovenoso	1 g	Poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/20 ml (non commercialisé)
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 250 mg poudre e solvante per soluzione per infusione	250 mg	Poudre et solvant pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse	250 mg/100 ml (non commercialisé)
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 500 mg poudre e solvante per soluzione per infusione	500 mg	Poudre et solvant pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/100 ml (non commercialisé)
Italie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (Milano) Italie	MERREM 1000 mg poudre e solvante per soluzione per infusione	1 g	Poudre et solvant pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse	1 g/100 ml (non commercialisé)
Lettonie	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meropenem 500mg	500mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Lettonie	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem 1g	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Lituanie	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem IV	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/10 ml
Lituanie	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem IV	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/20 ml
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgique	Meronem IV 500mg	500mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel, Belgique	Meronem IV 1g	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Malte	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem IV 0.5 g powder for solution for injection or infusion.	0.5g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Malte	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem IV 1 g powder for solution for injection or infusion.	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Pays-Bas	Meronem i.v.	250 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	Procédure en cours pour être supprimé
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Pays-Bas	Meronem i.v.	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE, Zoetermeer, Pays-Bas	Meronem i.v.	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Norvège	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norvège	Meronem	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Norvège	AstraZeneca AS Hoffsveien 70 B/Postboks 200 Vinderen 0319 OSLO Norvège	Meronem	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Pologne	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Pologne	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intramusculaire	500 mg/2 ml (non commercialisé)
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	500mg	Poudre pour solution pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Meronem	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Roumanie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem i.v. 500 mg	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Roumanie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem i.v. 1g	1g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
République Slovaque	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park 1 Macclesfield Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni	Meronem 500mg i.v.	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Slovenie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Royaume-Uni	Meronem 500mg prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	50 mg/ml
Slovenie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN Royaume-Uni	Meronem 1g prasek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	50 mg/ml
Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espagne	Meronem I.V., 500	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Espagne	Meronem I.V., 1000	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml
Suède	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suède	Meronem	500 mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/10 ml pour injection ou concentration variable pour perfusion

<u>Etat membre EU/EEA</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Suède	AstraZeneca AB S-15185 Södertälje Suède	Meronem	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/20 ml pour injection ou concentration variable pour perfusion
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem IV 500mg	500mg	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	500 mg/20 ml
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU Royaume-Uni	Meronem IV 1g	1 g	Poudre pour solution injectable ou pour perfusion	Voie intraveineuse	1g/30 ml

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE,
PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE MERONEM ET NOMS ASSOCIES (VOIR ANNEXE I)

Le méropénème appartient à la famille des antibactériens bêta-lactamines et à la classe des carbapénèmes; il présente une activité antibactérienne à large spectre *in vitro* contre les agents pathogènes Gram positifs et Gram négatifs, aérobies et anaérobies, y compris les *Enterobacteriaceae* produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et de la bêta-lactamase chromosomique AmpC. Il inhibe la synthèse de la paroi bactérienne, comme d'autres antibiotiques bêta-lactamines, mais il est résistant à la dégradation par les bêta-lactamases ou céphalosporinases.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a noté que le champ d'application de cette procédure d'harmonisation du résumé des caractéristiques des produits (RCP) couvre deux dosages (500 mg et 1g) de l'unique forme pharmaceutique IV.

Le CHMP a évalué plusieurs domaines de divergences dans les informations sur le produit pour le méropénème et a adopté les révisions des informations sur le produit. L'harmonisation a porté sur les principaux domaines ci-dessous.

- Aspects relatifs à la qualité

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a soumis une harmonisation pour le module 3. Le principe actif méropénème trihydraté est produit par deux fabricants. Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. (Oita, Japon) était le fabricant initial et ACS Dobfar SpA (Milan, Italie) est un fabricant alternatif tant pour le produit intermédiaire HECA que pour le méropénème trihydraté pur et stérile. Ce dernier fabricant est aussi approuvé dans la majorité des États membres et il est donc aussi mentionné dans la documentation harmonisée.

Les informations présentées reprennent celles qui sont actuellement approuvées pour Dainippon Sumitomo Pharma et pour ACS Dobfar SpA et incluent des informations supplémentaires, ainsi que les modifications qui ont été apportées jusqu'à ce jour.

Les informations soumises dans le module «Qualité» concernant la stabilité des produits sont complétées par les données commerciales les plus récentes, qui confirment la durée de conservation de 4 ans lorsque les produits sont stockés à une température ne dépassant pas les 30 °C.

Les rubriques du RCP relatives aux aspects de qualité du dossier, en particulier les rubriques 6.3 et 6.4 ont également été harmonisées. Le TAMM s'est engagé à soumettre d'autres données dans le délai précisé dans sa lettre d'engagement datée du 23 juillet 2009.

- Aspects relatifs à la sécurité et à l'efficacité

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Pneumonie, notamment la pneumonie d'acquisition communautaire et la pneumonie nosocomiale

Le programme clinique soumis au moment de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché (AMM) décrivait 6 études cliniques incluant quelque 1200 patients, dont environ 650 étaient traités par le méropénème. Pour ces études, des patients souffrant d'infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) avaient été recrutés, ce qui était approprié à ce moment-là. Le TAMM a fourni un aperçu des agents pathogènes liés aux IVRI, notamment une synthèse des données de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les agents pathogènes couramment isolés dans les IVRI.

Bien qu'il soit reconnu que tous les patients souffrant de pneumonie d'acquisition communautaire (PAC) ne nécessitent pas un traitement par un carbapénème, le TAMM a soutenu que la restriction de l'indication aux seuls cas sévères n'est pas nécessaire, puisque la gravité est déjà sous-entendue dans la voie d'administration du produit et d'autres aspects de l'étiquetage. En tenant compte de toutes les informations, le CHMP a estimé qu'il n'était pas obligatoirement nécessaire de qualifier la PAC, car un médecin n'est pas censé recourir à l'utilisation d'un agent intraveineux pour traiter une PAC légère.

En revanche, compte tenu des agents pathogènes visés et de la gravité potentielle de ces infections, des études cliniques récentes, de la pratique clinique, du contexte microbiologique actuel, des recommandations internationales et nationales, ainsi que du bon usage des antibiotiques, le méropénème peut être considéré comme un traitement antibactérien approprié pour la pneumonie acquise à l'hôpital. Bien que la bactériologie de la pneumonie nosocomiale et de la pneumonie provoquée par le recours à la ventilation mécanique (PPVM) soit similaire, la gravité de l'état général des patients et le résultat du traitement sont suffisamment différents pour considérer que l'efficacité dans la pneumonie nosocomiale ne peut être extrapolée à l'efficacité dans la PPVM. De plus, le méropénème n'a pas été évalué formellement dans un essai clinique pour la PPVM. Le CHMP a par conséquent accepté que la gravité de l'état général des patients et le résultat du traitement sont suffisamment différents pour rendre impossible une extrapolation de l'efficacité dans la pneumonie acquise à l'hôpital à l'efficacité dans la PPVM.

Le CHMP a finalement accepté l'indication suivante:

Pneumonie, notamment la pneumonie d'acquisition communautaire et la pneumonie nosocomiale

Il convient également de noter que les réflexions sur la pneumonie sont les mêmes pour les adultes et les enfants. En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP était d'accord avec le TAMM pour mentionner «3 mois» comme limite d'âge inférieure, mais il a estimé que l'option de traitement d'enfants de moins de 3 mois, y compris de nourrissons, doit être conservée.

Infections broncho-pulmonaires dans la fibrose kystique (FK)

Le programme clinique soumis au moment de la demande initiale d'AMM décrivait une étude clinique incluant 40 patients, dont 27 étaient traités par le méropénème. Les données de cette étude et d'une autre incluant 122 patients (dont 70 recevaient du méropénème en association avec de la tobramycine), qui été menée depuis le premier enregistrement, montrent que le méropénème est efficace dans le traitement des IVRI chez les patients atteints de FK et d'une efficacité équivalente à celle de la ceftazidime en monothérapie ou en association avec la tobramycine. Une synthèse des données de CMI pour les agents pathogènes pulmonaires couramment isolés chez les patients atteints de FK au cours de deux études, a également été présentée.

Au vu de données récentes sur la sensibilité d'isolats européens, issues de différents programmes de surveillance, et de données cliniques, AstraZeneca propose que *P. aeruginosa* et *Burkholderia cepacia* soient inscrits sur la liste des espèces pouvant être résistantes au méropénème. Bien que d'autres médicaments soient actifs contre *P. aeruginosa*, les spécialistes préfèrent avoir le choix entre plusieurs agents pour faire face aux problèmes de diminution temporaire de la sensibilité (p. ex. pour le système de cyclage des antibiotiques), d'allergie ou d'autres intolérances. La plupart des spécialistes recommanderaient d'utiliser des associations d'antibiotiques pour traiter les patients atteints de FK, notamment des associations administrées par voie intraveineuse, par voie orale ou par inhalation. Le TAMM a discuté les preuves du bénéfice de Meronem, provenant d'essais, de données nationales et internationales de programmes d'utilisation compassionnelle ou chez des patients nommément désignés, ainsi que d'études comparatives. Des traitements alternatifs ont également été discutés. Une amélioration de la fonction pulmonaire suite à une exacerbation pulmonaire aiguë chez des patients atteints de FK est importante pour la qualité de la vie et la survie du patient, puisque la fonction pulmonaire est le meilleur indicateur de la mortalité. L'amélioration de la fonction pulmonaire est donc le bénéfice clé que doit apporter le traitement par le méropénème. Les données d'essais cliniques permettant une évaluation solide des bénéfices sont rares pour les cas de FK, mais le TAMM a discuté

deux études récentes visant à évaluer le méropénème en association avec la tobramycine, dont une qui reste l'un des plus vastes essais menés chez des patients atteints de FK. Une amélioration de la fonction pulmonaire est également manifeste chez des patients souffrant de FK et traités par le méropénème dans deux programmes d'utilisation compassionnelle discutés par le TAMM.

Le TAMM a également discuté la sécurité d'emploi de Meronem chez les patients atteints de FK déterminée à partir d'essais, de données nationales et internationales de programmes d'utilisation compassionnelle ou chez des patients nommément désignés, ainsi que d'études comparatives entre le méropénème et la tobramycine ou la ceftazidime. Le TAMM a par ailleurs cherché des cas avec des antécédents médicaux de FK dans la base de données de sécurité des patients. 484 événements au total ont été identifiés dans 273 cas, que le TAMM a résumés et discutés. Le TAMM n'a reçu aucun rapport faisant état d'événements indésirables liés au méropénème administré par inhalation ou nébulisation. Sur la base des données discutées, le TAMM a conclu que le profil de sécurité rapporté dans la population de patients atteints de FK est similaire à celui signalé pour la population générale et que le méropénème est bien toléré. Des nausées et des modifications des tests de la fonction hépatique figurent parmi les risques les plus fréquents et ces résultats étaient réversibles après interruption du traitement.

Le CHMP a considéré que les arguments du TAMM étaient satisfaisants et a convenu que la mention spéciale de fibrose kystique doit figurer dans la rubrique des indications juste en dessous de celle des infections des voies respiratoires inférieures:

Infections broncho-pulmonaires dans la fibrose kystique

En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP était d'accord avec le TAMM pour mentionner «3 mois» comme limite d'âge inférieure, mais il a estimé que l'option de traitement d'enfants de moins de 3 mois, y compris de nourrissons, doit être conservée.

Infections des voies urinaires avec complications (IVUc)

À ce jour, 7 études sponsorisées par AstraZeneca (AZ) ont été conduites sur les IVU. Toutes ces études (une étude pivot et 6 études supportives) ont été précédemment soumises dans la demande initiale d'AMM. Pour les études d'AZ, l'IVU avec complications était associée à des anomalies structurales et/ou fonctionnelles, telles que: hypertrophie de la prostate, hydronéphrose, vessie neurogène, reflux vésico-urétéral, striction, calcul, tumeur, IVU supérieures ou prolapsus, cathéter urinaire à demeure ou procédure concomitante de diagnostic ou de chirurgie urologique. Une synthèse des données de CMI était également incluse.

L'adéquation des carbapénèmes (et notamment du méropénème) dans les IVU est étayée par les études cliniques et l'expérience clinique. Les documents d'orientation clinique recommandent les pénèmes dans les IVUc sans distinction des médicaments en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité. Par conséquent, en tenant compte des connaissances sur la classe pharmacologique des pénèmes, du contexte microbiologique actuel, de la pratique clinique et des recommandations cliniques, de la nécessité médicale d'utiliser des pénèmes dans certaines situations, et en considérant que le méropénème ne doit être utilisé que pour des infections bactériennes graves dues ou suspectées être dues à des agents pathogènes résistants à d'autres bêta-lactamines et sensibles au méropénème, le CHMP a estimé que pour le méropénème la formulation suivante de l'indication thérapeutique dans le RCP était acceptable:

Infections des voies urinaires avec complications

Il convient de noter que les réflexions sur les IVUc sont les mêmes pour les adultes et pour les enfants. En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP était d'accord avec le TAMM pour mentionner «3 mois» comme limite d'âge inférieure, mais il a estimé que l'option de traitement d'enfants de moins de 3 mois, y compris de nourrissons, doit être conservée.

Infections intra-abdominales avec complications

Le programme clinique soumis au moment de la demande initiale d'AMM décrivait 5 études cliniques incluant approximativement 1150 patients souffrant d'infections intra-abdominales (IIA), dont environ 580 étaient traités par le méropénème. Depuis la demande initiale d'AMM, 5 autres études cliniques ont été menées chez 650 patients environ (les données relatives aux nombres de patients traités par le méropénème ne sont pas disponibles). Le TAMM a également dressé la liste des agents pathogènes liés aux IIA, en incluant une synthèse des données de CMI pour les agents pathogènes des IIA couramment isolés dans les études cliniques.

Le CHMP a constaté que l'indication proposée dans les IIA avec complications est en accord avec la documentation clinique et l'expérience clinique acquise dans ce domaine. Le méropénème est mentionné comme médicament recommandé dans les lignes directrices thérapeutiques et l'indication «Infections intra-abdominales» est approuvée dans l'ensemble des 29 pays européens. Par conséquent, le CHMP a convenu que la formulation appropriée pour l'indication thérapeutique était la suivante:

Infections intra-abdominales avec complications

Les réflexions sur les IIA sont les mêmes pour les adultes et pour les enfants. En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP était d'accord avec le TAMM pour mentionner «3 mois» comme limite d'âge inférieure, mais il a estimé que l'option de traitement d'enfants de moins de 3 mois, y compris de nourrissons, doit être conservée.

Infections intra- et post-partum

Le programme clinique soumis au moment de la demande initiale d'AMM décrivait 1 étude clinique incluant approximativement 500 patientes présentant des infections obstétriques et gynécologiques, dont environ 250 étaient traitées par le méropénème. Les données de cette étude ont montré que le méropénème était hautement efficace dans le traitement des infections gynécologiques bactériennes. L'efficacité clinique et bactériologique du méropénème en monothérapie était similaire à celle du traitement par l'association clindamycine plus gentamicine. Le TAMM a fourni une synthèse des données de CMI pour les agents pathogènes couramment isolés dans les infections gynécologiques, issues de l'étude clinique présentée dans la demande initiale d'AMM.

Le CHMP a considéré qu'il serait artificiel d'insister sur certaines infections sub-gynécologiques, puisque le niveau de démonstration se limitait globalement aux infections gynécologiques, et en particulier sur l'examen détaillé de sous-indications spécifiques comme l'épisiotomie ou l'endométrite. Le CHMP a donc estimé qu'il était plus pertinent de regrouper ces sous-indications sous des termes généraux et il a par conséquent accepté l'indication suivante:

Infections intra- et post-partum

Il a été noté que cette indication était revendiquée pour les adultes et les enfants, mais le TAMM n'a proposé aucune recommandation de posologie pédiatrique; cela a cependant été accepté, étant donné les infections gynécologiques revendiquées.

Infections de la peau et des structures cutanées avec complications (IPSCc)

Le programme clinique soumis au moment de la demande initiale d'AMM décrivait 6 études cliniques incluant approximativement 950 patients souffrant d'IPSC, dont environ 470 étaient traités par le méropénème. Depuis la demande initiale d'AMM, 2 autres études cliniques ont été menées chez quelque 1050 patients, dont environ 520 avaient reçu du méropénème.

Le CHMP a estimé que la documentation clinique soumise par le TAMM ne contribuait pas beaucoup à l'évaluation, car les études incluaient un mélange d'une grande variété d'infections cutanées sans documentation solide sur la cellulite sévère, qui n'étaient pas totalement pertinentes étant donné

l'intérêt des pénèmes. Toutefois, l'intérêt de l'utilisation des carbapénèmes et notamment du méropénème dans les IPSCc est désormais étayé par l'expérience clinique. Par conséquent, en tenant compte de l'activité microbiologique des pénèmes, du contexte microbiologique actuel, de la pratique clinique, de la nécessité médicale d'utiliser des pénèmes dans certaines situations, ainsi que du fait que le méropénème est destiné uniquement au traitement des infections bactériennes sévères dues ou suspectées être dues à des agents pathogènes résistants à d'autres bêta-lactamines et sensibles au méropénème, le CHMP a estimé que l'indication suivante était acceptable:

Infections de la peau et des structures cutanées avec complications

Il a été noté que les réflexions sur les IPSCc sont les mêmes pour les adultes et pour les enfants. En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP était d'accord avec le TAMM pour mentionner «3 mois» comme limite d'âge inférieure, mais il a estimé que l'option de traitement d'enfants de moins de 3 mois, y compris de nourrissons, doit être conservée.

Méningite bactérienne aiguë

Le programme clinique soumis au moment de la demande initiale d'AMM décrivait 4 études cliniques incluant approximativement 220 patients atteints de méningite, dont environ 120 étaient traités par le méropénème. Les données issues de ces études ont montré que le méropénème était efficace dans le traitement des méningites bactériennes et d'une efficacité similaire à celle de l'association céfotaxime/ceftriaxone. Le TAMM a fourni une synthèse des données de CMI pour les agents pathogènes couramment isolés dans les méningites, issues des études cliniques présentées dans la demande initiale d'AMM.

Les études 3591IL/0065 et 3591IL/0022 incluaient uniquement des patients pédiatriques, mais les études 3591IL/0020 et 3591IL/0021 incluaient à la fois des patients pédiatriques et des adultes. L'adéquation de l'utilisation du méropénème pour le traitement de la méningite bactérienne aiguë chez les adultes est fondée sur l'évaluation chez les adultes mentionnés ci-dessus, plus une extrapolation de l'efficacité à partir d'un groupe plus large d'enfants atteints de méningite, qui a également été évaluée. Cette extrapolation est considérée comme étant valide, parce que la pathophysiologie de la méningite et son étiologie bactérienne sont essentiellement les mêmes chez les adultes et les enfants et que l'on connaît le rapport entre la dose pour les adultes et celle pour les enfants (40 mg/kg chez les enfants sont équivalents à une dose unitaire de 2 g chez les adultes).

Néanmoins, malgré l'inadéquation des données cliniques fournies, l'intérêt crucial de ce médicament ne doit pas être ignoré, en particulier dans le cas de souches Gram négatives résistantes, produisant des bêta-lactamases à spectre étendu. L'utilisation du méropénème dans les méningites est désormais considérée comme étant étayée par l'expérience clinique et reconnue dans les lignes directrices thérapeutiques. Par conséquent, en tenant compte de l'activité microbiologique des pénèmes, du contexte microbiologique actuel, de la pratique clinique, de la nécessité médicale d'utiliser des pénèmes dans certaines situations, ainsi que du fait que le méropénème est destiné uniquement au traitement des infections bactériennes sévères dues ou suspectées être dues à des agents pathogènes résistants à d'autres bêta-lactamines et sensibles au méropénème, le CHMP a estimé que l'indication «méningite bactérienne aiguë» était acceptable.

En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP était d'accord avec le TAMM pour mentionner «3 mois» comme limite d'âge inférieure, mais il a estimé que l'option de traitement d'enfants de moins de 3 mois, y compris de nourrissons, doit être conservée. Le CHMP a considéré que malgré un niveau de démonstration plus limité chez les adultes que chez les enfants, le méropénème constitue une option appropriée pour traiter également des cas de méningites aiguës chez les adultes.

Le CHMP a donc accepté la formulation suivante:

Méningite bactérienne aiguë

Traitement des patients neutropéniques fébriles

Le programme clinique soumis au moment de la demande initiale d'AMM décrivait 2 études cliniques incluant approximativement 470 patients, dont environ 230 étaient traités par le méropénème.

Le CHMP a constaté que l'indication de neutropénie est actuellement approuvée dans la plupart des États membres. L'intérêt de l'utilisation du méropénème comme traitement empirique de la neutropénie fébrile est étayé par l'expérience clinique et est reconnu dans les lignes directrices thérapeutiques. Par conséquent, en tenant compte des bactéries intervenant dans cette situation, du contexte microbiologique actuel, de la pratique clinique, de la nécessité médicale d'utiliser des pénèmes dans certains cas, ainsi que du fait que le méropénème est destiné uniquement au traitement des infections bactériennes sévères dues ou suspectées être dues à des agents pathogènes résistants à d'autres bêta-lactamines et sensibles au méropénème, le CHMP a estimé que l'indication de *traitement de la neutropénie fébrile* pouvait être acceptée.

Il a été noté que les réflexions faites sont les mêmes pour les adultes et pour les enfants. En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP était d'accord avec le TMM pour mentionner «3 mois» comme limite d'âge inférieure, mais il a estimé que l'option de traitement d'enfants de moins de 3 mois, y compris de nourrissons, doit être conservée.

Le CHMP a accepté l'indication harmonisée suivante:

Meropenem peut être utilisé pour traiter les patients neutropéniques qui ont de la fièvre suspectée d'être due à une infection bactérienne.

D'un point de vue conceptuel, les associations d'antibactériens appartenant à des classes différentes peuvent couvrir des agents pathogènes qu'on ne soupçonne pas, améliorer la couverture des agents pathogènes résistants aux antibiotiques comme *P. aeruginosa*, empêcher ou réduire la résistance aux antibiotiques et permettre d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et bactériologiques. Cela peut aussi contribuer à diminuer la résistance en réduisant la transmission horizontale d'infections dues à des agents pathogènes résistants aux antibiotiques, traitées de manière inappropriée. La décision d'utiliser le méropénème dans un traitement par une association de médicaments sera prise par des professionnels des soins de santé en tenant compte des caractéristiques individuelles des patients, de l'infection traitée, de la flore bactérienne locale prédominante et des profils de sensibilité aux antibiotiques de ces bactéries.

Le profil de sécurité est essentiellement fondé sur des essais cliniques de monothérapie et les nombres de rapports post-commercialisation d'événements indésirables chez les patients recevant une bithérapie sont faibles; il ne serait donc pas possible de les extrapoler.

Le CHMP a estimé qu'il n'était pas obligatoirement nécessaire de faire une déclaration spécifique sur les stratégies d'association dans le RCP, puisque la pratique clinique est guidée par des recommandations officielles, comme mentionné à la rubrique 4.1 du RCP:

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

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

En résumé, le CHMP a harmonisé la posologie, tant pour les adultes et les adolescents que pour les enfants de plus de 50 kg de poids corporel, à 500 mg ou 1 g (à administrer toutes les 8 heures) et pour les enfants à partir de 3 mois (et moins) jusqu'à 11 ans et jusqu'à 50 kg de poids corporel à une dose de 10 ou 20 mg/kg (administrée toutes les 8 heures) pour les indications suivantes:

- pneumonie, notamment la pneumonie d'acquisition communautaire et la pneumonie nosocomiale
- infections des voies urinaires avec complications
- infections intra-abdominales avec complications
- infections intra- et post-partum (pour les adultes uniquement)
- infections de la peau et des tissus cutanés avec complications

Pour les indications ci-dessus, le CHMP a estimé au vu du profil de sécurité du médicament qu'il convient de ne pas dépasser une posologie de 1g en bolus IV chez les adultes et de 20 mg/kg en bolus IV chez les enfants. Le CHMP a accepté d'ajouter la mention suivante à la rubrique 4.2 du RCP:

Des données limitées sur la sécurité d'emploi sont disponibles en faveur d'un bolus intraveineux de 2 g ou d'un bolus pédiatrique correspondant à 40 mg/kg.

Pour les infections broncho-pulmonaires dans la fibrose kystique, le CHMP a accepté la proposition du TAMM d'un schéma thérapeutique comprenant la posologie de 2g/8h chez les adultes et adolescents ainsi que chez les enfants de plus de 50 kg de poids corporel et de 40 mg/kg toutes les 8 heures chez les enfants à partir de 3 mois (et moins) jusqu'à 11 ans et jusqu'à 50 kg de poids corporel, du fait que des doses plus élevées sont spécifiquement nécessaires pour le traitement d'infections dues à *Acinetobacter* ou *P. aeruginosa*. Il faut éviter d'utiliser des doses plus faibles pour traiter ces infections, en raison du risque de concentrations sub-optimales.

Pour l'indication de méningite bactérienne aiguë, le CHMP a accepté la proposition du TAMM d'un schéma thérapeutique comprenant exclusivement des doses plus élevées de 2 g à administrer toutes les 8 heures à la fois pour les adultes et adolescents et pour les enfants de plus de 50 kg de poids corporel. Pour les enfants à partir de 3 mois (et moins) jusqu'à 11 ans et jusqu'à 50 kg de poids corporel, une dose de 40 mg/kg administrée toutes les 8 heures a été acceptée.

Pour toutes les indications, il n'a pas été jugé nécessaire de procéder à un ajustement de la dose, ni chez les patients insuffisants hépatiques, ni chez les personnes âgées dont la fonction rénale est normale ou dont les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 50 ml/min. Concernant la posologie chez les personnes âgées, le CHMP a estimé que le fait d'avoir plus de 65 ans ne constitue pas en soi un problème pour l'administration du médicament, sauf si le statut clinique et la fonction rénale du patient sont significativement altérés.

En ce qui concerne le schéma thérapeutique pour les adultes insuffisants rénaux, le TAMM a déclaré que des ajustements de la dose de la limite supérieure de 1 g à 2 g n'avaient pas été étudiés, mais qu'ils sont largement utilisés en pratique clinique.

La recommandation du TAMM d'une durée d'administration de 15 à 30 minutes est fondée sur les recommandations de posologie utilisée dans les études d'efficacité menées pour être présentées à l'appui de l'enregistrement du méropénème.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Le CHMP a accepté les informations suivantes ajoutées par le TAMM à la rubrique 4.3 du RCP sur l'hypersensibilité à tout autre agent antibactérien de la classe des carbapénèmes et l'hypersensibilité sévère (p. ex. réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (p. ex. pénicillines ou céphalosporines).

*Hypersensibilité à tout autre agent antibactérien de la classe des carbapénèmes.
Hypersensibilité sévère (p. ex. réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (p. ex. pénicillines ou céphalosporines).*

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le CHMP a constaté que le profil de sécurité du méropénème est bien connu et que l'hypersensibilité et notamment des réactions graves sont considérées comme étant caractéristiques de la classe des carbapénèmes. Compte de tenu de ce fait, la rubrique 4.4 a été révisée en modifiant les paragraphes relatifs à l'hypersensibilité et le système gastro-intestinal.

Le CHMP a proposé de conserver les informations concernant les convulsions et les réactions hépatiques, car ces mentions attirent l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'utiliser le méropénème avec précaution, en tenant compte des deux événements indésirables.

Le CHMP a estimé que les informations soumises par le TAMM étaient insuffisantes et pas assez convaincantes pour permettre la suppression de la surveillance du traitement en raison de la toxicité hépatique.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le CHMP a considéré que la co-administration de probénécide et de méropénème n'est pas susceptible d'avoir des conséquences cliniques, étant donné l'augmentation limitée. Le CHMP a convenu que l'acide valproïque doit être évité pendant le traitement par Meronem. Enfin, en ce qui concerne l'interaction potentielle avec les anticoagulants, le CHMP maintient sa position que les effets des anticoagulants oraux peuvent être amplifiés lors d'une utilisation concomitante d'antibiotiques.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Le CHMP a accepté la formulation harmonisée mise à jour proposée pour les paragraphes de la rubrique 4.6 «Grossesse et allaitement», qui était conforme à la ligne directrice sur l'évaluation des risques des médicaments pour la reproduction et l'allaitement humains (*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation* - EMEA/CHMP/203927/2005, juillet 2008).

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune donnée n'est disponible, mais aucune modification de l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendue avec Meronem.

Le CHMP a accepté la mention proposée par le TAMM.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le CHMP a constaté que les données des études ou des revues fournies par le TAMM signalaient quelques cas de convulsions sous méropénème. Par conséquent, comme cette réaction est considérée comme importante pour la classe des carbapénèmes et qu'une formulation a été incluse dans la rubrique 4.4 du RCP d'autres carbapénèmes, le CHMP a accepté la mention suivante dans la rubrique 4.4 du RCP de Meronem:

Des crises convulsives ont été rapportées peu fréquemment au cours d'un traitement avec des carbapénèmes, y compris le méropénème (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, le CHMP a convenu que les deux réactions indésirables au médicament, «augmentation de la créatinine sanguine» et «augmentation de l'urée sanguine», doivent être incluses dans le RCP harmonisé de Meronem en tant que «réactions indésirables au médicament peu fréquentes».

Rubrique 4.9 – Surdosage

Le CHMP a reconnu que le surdosage intentionnel de Meronem est peu probable, bien qu'un surdosage involontaire puisse se produire, en particulier chez des patients insuffisants rénaux. Chez les individus dont la fonction rénale est normale, il y aura une élimination rénale rapide. L'hémodialyse éliminera Meronem et son métabolite.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Le CHMP a constaté que les pays de l'Union européenne (UE) eux-mêmes ne considèrent pas que des concentrations critiques CLSI soient nécessaires en plus des concentrations critiques EUCAST. Le CHMP a donc considéré à l'unanimité que des concentrations critiques CLSI étaient inutiles dès lors que des concentrations EUCAST sont disponibles. Par conséquent, le paragraphe CLSI a été supprimé et seules les informations EUCAST ont été mentionnées dans ce RCP harmonisé pour l'UE. Le tableau du spectre antibactérien a également été révisé.

Enfin, les mentions «Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème» et «Organismes résistants de façon inhérente» ont été révisées.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM pour cette rubrique et l'a jugée acceptable. En particulier, la sous-rubrique spécifique aux nourrissons a été appréciée. Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Le CHMP a estimé que le méropénème présente une toxicité aiguë relativement faible, même si des effets sur les reins ont été observés chez la souris à la dose de 2200 mg/kg, chez le chien à la dose de 2000 mg/kg et chez le singe à la dose de 500mg/kg. Le CHMP a accepté les modifications additionnelles apportées à cette rubrique du RCP, mentionnant les effets sur les reins chez la souris, le chien et le singe.

D'autres modifications mentionnant les effets sur le système nerveux central chez les rongeurs ont également été ajoutées à la rubrique 5.3 du RCP.

Rubrique 6.1 - Liste des excipients

Sur la base des données relatives à la qualité qui ont été soumises, le CHMP a convenu que le carbonate de sodium anhydre est le seul composant inactif présent dans le produit. Il a été ajouté pour faciliter la dissolution du médicament en poudre en augmentant le pH de la solution au-delà de la valeur de pKa du groupe carboxyle du méropénème.

Rubrique 6.2 - Incompatibilités

Sur la base des données relatives à la qualité qui ont été soumises, le CHMP a convenu que ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Rubrique 6.3 - Durée de conservation

Les données soumises dans le module «Qualité» concernant la stabilité des produits sont complétées par les données commerciales les plus récentes, qui confirment la durée de conservation de 4 ans lorsque les produits sont stockés à une température ne dépassant pas les 30 °C. Le CHMP a convenu que les solutions reconstituées doivent être «utilisées immédiatement», en particulier parce qu'il se produit une dégradation très rapide du glucose à 5%. Par conséquent, la rubrique 6.3 du RCP signale que les solutions reconstituées doivent être utilisées dans un délai d'une heure (cela couvre la préparation de la solution reconstituée et la durée de l'injection intraveineuse ou de la perfusion de la solution reconstituée).

Rubrique 6.4 - Précautions particulières de conservation

Sur la base des données relatives à la qualité qui ont été soumises, le CHMP a conclu que le produit ne doit pas être conservé à une température dépassant les 30°C et que la solution reconstituée ne doit pas être congelée.

Rubrique 6.5 - Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sur la base des données relatives à la qualité qui ont été soumises, le CHMP a révisé le texte de cette rubrique et précisé que le médicament est fourni en boîtes de 1 ou 10 flacons et que toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Rubrique 6.6 - Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sur la base des données relatives à la qualité qui ont été soumises, le CHMP a conclu que le méropénème à utiliser en injection en bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection et que pour la perfusion intraveineuse, les flacons de méropénème peuvent être reconstitués directement avec des solutions de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % pour perfusion.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine visait à l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont été examinés sur la base de la documentation fournie et de la discussion scientifique tenue en son sein,

le CHMP a recommandé de procéder aux modifications de la ou des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont présentés à l'annexe III pour Meronem et noms associés (voir Annexe I). Les conditions de l'autorisation de mise sur le marché figurent à l'annexe IV.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

Note: Ce RCP, cet étiquetage et cette notice sont la version en vigueur en ce moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes de l'état membre, en relation avec l'état membre de référence, mettront à jour l'information du produit comme demandé. C'est pourquoi, ce RCP, cet étiquetage et cette notice ne peuvent pas forcément représenter le texte actuel.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Meropenem et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Meropenem et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Meropenem et noms associés (voir Annexe I) 500 mg

Chaque flacon contient du méropénème trihydraté, équivalent à 500 mg de méropénème anhydre.

Meropenem et noms associés (voir Annexe I) 1 g

Chaque flacon contient du méropénème trihydraté équivalent à 1 g de méropénème anhydre.

Excipients :

Chaque flacon de 500 mg contient 104 mg de carbonate de sodium équivalent approximativement à 2.0 mEq de sodium (environ 45 mg).

Chaque flacon de 1 g contient 208 mg de carbonate de sodium équivalent approximativement à 4.0 mEq de sodium (environ 90 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Poudre blanche à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Meropenem 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, 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 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 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 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 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, 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 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 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 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.

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

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

attentif doit rechercher des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

En cas de réaction allergique grave, le traitement doit être interrompu et des mesures adaptées doivent être mises en place.

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

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 cytololyse) (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).

Meropenem contient du sodium.

Meropenem 500 mg : ce médicament contient environ 2.0 mEq de sodium par dose de 500 mg, ce qui doit être pris en compte chez des patients suivant un régime hyposodé strict.

Meropenem 1.0 g : 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

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.

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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

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

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 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%).

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

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, thrombocytopenie, leucopenie, neutropénie
	Fréquence indéterminée	Agranulocytose

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Événement
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	anémie hémolytique Œdème de Quincke, anaphylaxie (voir rubriques 4.3 et 4.4)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Paresthésies
	Rare	Convulsions (voir rubrique 4.4)
	Fréquent	Diarrhée, vomissements nausées, douleurs abdominales, Colite associée aux antibiotiques (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Élévation des concentrations sériques de transaminases, de phosphatases alcalines, de déshydrogénase lactique
	Fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption, prurit.
	Fréquent	Urticaire Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, Érythème polymorphe.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Inflammation, douleur
	Fréquent	
	Peu fréquent Fréquence indéterminée	Thrombophlébite 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 méropénème et son métabolite.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mode d'action

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).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

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

Mécanisme de résistance

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.

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

Concentrations critiques

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

Concentrations critiques cliniques établies par l'EUCAST pour le méropénème (2009-06-05, v 3.1)

Organisme	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acetivobacter</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> , groupes A, B, C, G	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Autres streptocoques	≤ 2	> 2
<i>Enterococcus</i>	--	--
<i>Staphylococcus</i> ²	note ³	note ³
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ et <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 2	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{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 méropénème 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 méropénème est déduite de leur sensibilité à la méticilline.

⁴ Les concentrations critiques de méropénème 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.

Espèces habituellement sensibles

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méticilline)[‡]

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

Streptococcus agalactiae (Groupe B)

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

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Groupe A)

Aérobies à Gram négatif

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Anaérobies à Gram positif

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus spp (incluant *P micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Anaérobies à Gram négatif

Bacteroides caccae
Groupe des *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Espèces inconstamment sensibles

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium^{§†}

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter spp
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Espèces naturellement résistantes

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp

Autres micro-organismes

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Espèces présentant une sensibilité naturellement intermédiaire

[£]Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants au méropénème

[†]Taux de résistance ≥ 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 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 un métabolite inactif sur le plan microbiologique. *In vitro*, le méropénème est moins sensible à l'hydrolyse par la déshydropeptidase-I (DHP-I) humaine comparé à l'imipénème et il n'est donc pas nécessaire de co-administrer un inhibiteur de la DHP-I.

Élimination

Le méropénème est principalement excrété sous forme inchangée par les reins ; environ 70 % (50 – 75 %) de la dose 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.

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

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

Patients adultes

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 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 *P. aeruginosa* chez 95 % des nouveau-nés prématurés et chez 91 % des nouveau-nés à terme.

Sujets âgés

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études réalisées 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.

La DL₅₀ du méropénème en IV chez les rongeurs est supérieure à 2000 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Meropenem 500 mg : carbonate de sodium anhydre

Meropenem 1 g : 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

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.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler la solution reconstituée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Meropenem 500 mg

674 mg de poudre dans un flacon en verre de type 1 de 20 ml avec un bouchon (en caoutchouc halobutylique gris et sertis avec une capsule en aluminium)

Meropenem 1 g

1348 mg de poudre dans un flacon en verre de type 1 de 30 ml avec un bouchon (en caoutchouc halobutylique gris et sertis avec une capsule en aluminium)

Le médicament est fourni dans des boîtes contenant 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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.

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.

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Meronem et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Meronem et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

méropénème

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du méropénème trihydraté, équivalent à 500 mg de méropénème anhydre.
Chaque flacon contient du méropénème trihydraté, équivalent à 1 g de méropénème anhydre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Carbonate de sodium anhydre. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

1 flacon

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Le justificatif pour la non inclusion du Braille a été accepté]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Meronem et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Meronem et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

méropénème

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Méropénème trihydraté, équivalent à 500 mg de méropénème anhydre.
Méropénème trihydraté, équivalent à 1 g de méropénème anhydre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Carbonate de sodium anhydre. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.
1 flacon
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
A usage unique.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Après reconstitution : utiliser dans l'heure. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Meropenem et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Meropenem et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

méropénème

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre infirmière.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Meropenem et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Meropenem
3. Comment utiliser Meropenem
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Meropenem
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE MERONEM ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Meropenem appartient à un groupe d'antibiotiques appelés carbapénèmes. Il agit en tuant des bactéries pouvant être responsables d'infections graves.

- Infections des poumons (pneumonies)
- Infections des poumons et des bronches chez les patients atteints de mucoviscidose
- Infections compliquées des voies urinaires
- Infections compliquées de l'abdomen
- Infections que vous pouvez attraper pendant ou après l'accouchement
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Infections aiguës du cerveau (méningites) dues à une bactérie.

Meropenem peut être utilisé dans le traitement de patients neutropéniques (patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs dans le sang) ayant de la fièvre, dont on suppose qu'une bactérie est en cause.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER MERONEM

N'utilisez jamais Meropenem

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au méropénème ou à l'un des autres composants contenus dans Meropenem (listés dans la rubrique 6, Informations supplémentaires).
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à d'autres antibiotiques tels que les pénicillines, les céphalosporines ou les carbapénèmes puisque vous pouvez aussi être allergique au méropénème.

Faites attention avec Meropenem

Avant d'utiliser Meropenem, consultez votre médecin :

- Si vous avez un autre problème de santé, par exemple des problèmes au niveau du foie ou au niveau du rein.
- Si vous avez eu des diarrhées sévères après avoir pris d'autres antibiotiques.

Vous pouvez avoir un test positif (test de Coombs) qui indique la présence d'anticorps capables de détruire vos globules rouges. Votre médecin en discutera avec vous.

Si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre infirmière avant l'utilisation de Meronem.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un produit à base de plantes, parlez-en à votre médecin.

En effet, Meronem peut avoir un effet sur l'action de certains médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur Meronem.

En particulier, si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez-en votre médecin ou votre infirmière :

- Probénécide (utilisé pour traiter la goutte).
- Valproate de sodium (utilisé pour traiter l'épilepsie). Meronem doit être évité parce qu'il peut diminuer l'effet du valproate de sodium.

Grossesse et allaitement

Il est important de signaler à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir avant l'instauration d'un traitement par le méropénème. Il est préférable d'éviter l'utilisation du méropénème pendant la grossesse. Votre médecin décidera s'il est approprié ou non de vous administrer du méropénème.

Il est important de signaler à votre médecin si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter avant toute utilisation du méropénème. De faibles quantités de ce médicament peuvent passer dans le lait maternel, et cela peut affecter votre enfant. En conséquence, votre médecin décidera s'il est approprié ou non de vous administrer du méropénème pendant que vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Meronem

Meronem contient du sodium.

Meronem 500 mg : ce médicament contient environ 2.0 mEq de sodium par dose de 500 mg, ce qui doit être pris en compte chez des patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Meronem 1.0 g : 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 contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Si votre état de santé nécessite une surveillance de votre apport en sodium, informez votre médecin ou votre infirmière.

3. COMMENT UTILISER MERONEM

Adultes

- La dose dépend du type et de la localisation de l'infection que vous avez au niveau de votre organisme et de sa gravité. Votre médecin décidera la dose dont vous avez besoin.

- La dose, pour les adultes, est habituellement comprise entre 500 mg (milligrammes) et 2 g (grammes). Vous recevrez généralement une dose toutes les 8 heures. Cependant, vous pouvez recevoir une dose moins souvent si vous avez des problèmes rénaux.

Enfants

La dose pour les enfants de plus de 3 mois et de moins de 12 ans est déterminée selon l'âge et le poids de l'enfant. La dose habituelle est comprise entre 10 mg et 40 mg de Meronem par kilogramme (kg) du poids de l'enfant. Une dose est généralement administrée toutes les 8 heures. Les enfants pesant plus de 50 kg recevront la même dose qu'un adulte.

- Meronem vous sera administré en injection ou en perfusion dans une grosse veine.
- Normalement, c'est un médecin ou une infirmière qui vous administrera Meronem.
- Cependant, certains patients, parents et soignants sont formés pour administrer Meronem à domicile. Pour cela, des instructions sont fournies dans la présente notice (à la rubrique intitulée « Instructions pour l'auto-administration de Meronem ou pour l'administration de Meronem à une autre personne à domicile »). Utiliser toujours Meronem exactement comme indiqué par votre médecin. En cas de doute, contacter votre médecin.
- Votre injection ne doit pas être, mélangée avec, ou ajoutée à, des solutions contenant d'autres médicaments.
- L'injection peut durer environ 5 minutes ou entre 15 et 30 minutes. Votre médecin vous dira comment Meronem doit être administré.
- Normalement, les injections doivent avoir lieu chaque jour aux mêmes heures.

Si vous avez utilisé plus de Meronem que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement dépassé la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou rendez vous à l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez d'utiliser Meronem

Si vous oubliez une injection, vous devez la faire le plus rapidement possible. Toutefois, si l'heure de l'injection suivante est très proche, vous ne devez pas effectuer l'injection oubliée. Ne prenez pas de dose double (deux injections en même temps) pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Meronem

N'arrêtez pas d'utiliser Meronem tant que votre médecin ne vous l'a pas dit. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmière.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Meronem peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables possibles listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

très fréquent (affecte plus de 1 patient sur 10)

fréquent (affecte 1 à 10 patients sur 100)

peu fréquent (affecte 1 à 10 patients sur 1 000)

rare (affecte 1 à 10 patients sur 10 000)

très rare (affecte moins d'1 patient sur 10 000)

indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles, mais elle est rare ou très rare).

Réactions allergiques sévères

Si vous avez une réaction allergique sévère, **arrêtez d'utiliser Meronem et consultez immédiatement un médecin**. Un traitement médical en urgence peut être nécessaire. Les signes peuvent inclure l'apparition soudaine de :

- Une éruption sévère, des démangeaisons ou une urticaire sur la peau.
- Un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps.
- Un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer.

Atteinte des globules rouges (indéterminée)

Les signes incluent :

- Un essoufflement inattendu.
- Des urines rouges ou brunes.

Si vous remarquez l'un des signes ci-dessus, **consultez immédiatement un médecin**.

Autres effets indésirables éventuels :

Fréquents

- Douleurs abdominales (estomac).
- Nausées.
- Vomissements.
- Diarrhées.
- Maux de tête.
- Éruption cutanée, démangeaisons.
- Douleur et inflammation.
- Augmentation du nombre de plaquettes dans le sang (révélée par un test sanguin).
- Modifications de tests sanguins, y compris les tests qui vérifient le fonctionnement du foie.

Peu fréquents

- Modifications des paramètres de votre sang. Ces modifications incluent une diminution du nombre de plaquettes (entraînant plus facilement l'apparition de bleus), une augmentation du nombre de certains globules blancs, une diminution du nombre d'autres globules blancs et une augmentation d'une substance appelée « bilirubine ». Votre médecin pourra demander des tests sanguins de temps en temps.
- Modifications des tests sanguins, y compris des tests qui évaluent le fonctionnement du rein.
- Sensation de picotement (épingles et aiguilles).
- Infections de la bouche ou du vagin causées par un champignon (muguet, mycose).

Rares

- Convulsions.

Autres effets indésirables éventuels de fréquence indéterminée

- Inflammation de l'intestin avec diarrhée.
- Veines douloureuses à l'endroit où Meronem est injecté.
- Autres modifications dans votre sang. Les symptômes incluent des infections fréquentes, une température élevée et des maux de gorge. Votre médecin pourra demander des tests sanguins de temps en temps.
- Apparition soudaine d'une éruption sévère ou formation de cloques sur la peau ou peau qui pèle. Ces symptômes peuvent être associés à une forte fièvre et à des douleurs dans les articulations.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmière.

5. COMMENT CONSERVER MERONEM

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

Ne pas utiliser Meronem après la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Meronem

Chaque flacon contient du méropénème trihydraté équivalent à 500 mg de méropénème anhydre.

Chaque flacon contient du méropénème trihydraté équivalent à 1 g de méropénème anhydre.

L'autre composant est le carbonate de sodium anhydre.

Qu'est-ce que Meronem et contenu de l'emballage extérieur

- Meronem est une poudre blanche à jaune pâle pour solution injectable ou pour perfusion dans un flacon. Chaque boîte contient 1 ou 10 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche : Optinem
Belgique : Meronem IV
Bulgarie : Meronem
Chypre : MERONEM
République Tchèque: MERONEM
Danemark: MERONEM
Estonie : Meronem
Finlande : Meronem
France : MERONEM
Allemagne : Meronem
Grèce : Meronem
Hongrie : Meronem
Islande : Meronem
Irlande : Meronem IV
Italie: MERREM
Lettonie: Meronem
Lituanie : Meronem IV
Luxembourg: Meronem IV
Malte : Meronem IV
Pays-bas: Meronem i.v.
Norvège : Meronem
Pologne : Meronem

Portugal : Meronem
Roumanie : Meronem i.v.
République Slovaque : Meronem 500mg i.v.
Slovénie : Meronem
Espagne : Meronem I.V.
Suède : Meronem
Royaume-Uni : Meronem IV

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.
[A compléter au niveau national]

Conseils/éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour traiter les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Parfois, l'antibiotique est inactif sur une infection due à une bactérie. Une des raisons les plus fréquentes est que la bactérie responsable de l'infection est résistante à l'antibiotique qui est en train d'être pris. Cela signifie que les bactéries peuvent survivre et même se reproduire malgré l'action de l'antibiotique.

Les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques pour plusieurs raisons. Utiliser des antibiotiques prudemment, peut aider à diminuer l'opportunité de la bactérie à devenir résistante à ceux-ci.

Lorsque votre médecin prescrit un traitement antibiotique, il est destiné à traiter uniquement votre maladie actuelle. Suivre les conseils suivants, aidera à prévenir l'apparition de bactéries résistantes qui peuvent rendre un antibiotique inactif.

1. Il est très important que vous preniez l'antibiotique à la dose prescrite, aux moments adéquats et pendant le nombre de jours exacts. Lire les instructions sur la notice et si vous ne comprenez pas, demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous expliquer.
2. Vous ne devez prendre un antibiotique que s'il vous a été spécifiquement prescrit, et vous devez l'utiliser uniquement pour traiter l'infection pour laquelle il vous a été prescrit.
3. Vous ne devez pas prendre des antibiotiques qui ont été prescrits à d'autres personnes, même s'ils avaient une infection similaire à la vôtre.
4. Vous ne devez pas donner d'antibiotiques qui vous ont été prescrits à d'autres personnes.
5. S'il vous reste des antibiotiques non utilisés quand vous avez terminé le traitement prescrit par votre médecin, vous devez les ramener à la pharmacie pour une destruction appropriée.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Instructions pour l'auto-administration de Meronem ou pour l'administration de Meronem à une autre personne à domicile

Certains patients, parents et soignants sont formés pour administrer Meronem à domicile.

Attention – vous ne devez vous auto-administrer ce médicament ou l'administrer à une autre personne à domicile que si un médecin ou une infirmière vous a formé pour cela.

- Le médicament doit être mélangé à un autre liquide (le diluant). Votre médecin vous indiquera la quantité de diluant à utiliser.
- Utilisez le médicament immédiatement après l'avoir préparé. Ne pas le congeler.

Comment préparer ce médicament

1. Lavez-vous les mains et séchez-les très soigneusement. Préparez une surface de travail propre.
2. Retirez le flacon de Meronem de la boîte. Vérifiez le flacon et la date de péremption. Vérifiez que le flacon est intact et qu'il n'a pas été endommagé.
3. Retirez le capuchon de couleur et nettoyez le bouchon en caoutchouc gris avec un coton imbibé d'alcool. Attendez que le bouchon en caoutchouc soit sec.
4. Fixez une aiguille stérile neuve à une seringue stérile neuve, sans toucher les extrémités.
5. Aspirez la quantité recommandée d'eau pour préparations injectables dans la seringue. La quantité de liquide nécessaire est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Dose de Meronem	Quantité d'eau pour préparations injectables nécessaire pour la dilution
500 mg (milligrammes)	10 ml (millilitres)
1 g (gramme)	20 ml
1,5 g	30 ml
2 g	40 ml

Remarque : si la dose de Meronem prescrite est supérieure à 1 g, vous devrez utiliser plus d'un flacon de Meronem. Vous pouvez ensuite aspirer le liquide des flacons dans une seule seringue.

6. Enfoncez l'aiguille de la seringue au centre du bouchon en caoutchouc gris et injectez la quantité recommandée d'eau pour préparations injectables dans le ou les flacons de Meronem.
7. Retirez l'aiguille du flacon et agitez soigneusement le flacon pendant environ 5 secondes, ou jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Nettoyez à nouveau le bouchon en caoutchouc gris avec un nouveau coton imbibé d'alcool et attendez que le bouchon soit sec.
8. Avec le piston de la seringue entièrement enfoncé dans la seringue, enfoncez à nouveau l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc gris. Tenez ensuite la seringue et le flacon et retournez le flacon.
9. En maintenant la pointe de l'aiguille dans le liquide, tirez sur le piston et aspirez dans la seringue la totalité du liquide contenu dans le flacon.
10. Retirez l'aiguille et la seringue du flacon et jetez le flacon vide dans un lieu sûr.

11. Tenez la seringue en position verticale, aiguille vers le haut. Tapotez la seringue pour que toutes les bulles contenues dans le liquide remontent vers le haut de la seringue.
12. Éliminez tout l'air présent dans la seringue en appuyant doucement sur le piston jusqu'à ce que tout l'air soit sorti.
13. Si vous utilisez Meronem à domicile, éliminez toutes les aiguilles et le matériel de perfusion que vous avez utilisés d'une manière appropriée. Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement, éliminez le Meronem non utilisé d'une manière appropriée.

Administration de l'injection

Vous pouvez administrer le médicament dans une canule courte ou un cathéter Venflon®, ou par un port ou une voie centrale.

Administration de Meronem dans une canule courte ou un Venflon®

1. Retirez l'aiguille de la seringue et jetez l'aiguille en faisant bien attention dans votre poubelle pour objets tranchants.
2. Essuyez l'extrémité de la canule courte ou du Venflon® avec un coton imbibé d'alcool et laissez-la sécher. Ouvrez le capuchon de la canule et fixez la seringue.
3. Enfoncez lentement le piston de la seringue pour administrer l'antibiotique de manière constante en environ 5 minutes.
4. Une fois que vous avez fini d'administrer l'antibiotique et lorsque la seringue est vide, retirez la seringue et purgez la canule comme recommandé par votre médecin ou votre infirmière.
5. Refermez le capuchon de la canule et jetez avec soin la seringue dans votre poubelle pour objets tranchants.

Administration de Meronem par un port ou une voie centrale

1. Retirez le capuchon du port ou de la voie centrale, nettoyez l'extrémité de la voie centrale avec un coton imbibé d'alcool et laissez-la sécher.
2. Fixez la seringue et enfoncez lentement le piston pour administrer l'antibiotique de manière constante pendant environ 5 minutes.
3. Une fois que vous avez fini de donner l'antibiotique, retirez la seringue et administrez une purge comme recommandé par votre médecin ou votre infirmière.
4. Placez un nouveau capuchon propre sur la voie centrale et jetez la seringue soigneusement dans votre poubelle pour objets tranchants.

ANNEXE IV

CONDITIONS D'OCTROI DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, sous la coordination de l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont respectées par les titulaires de(s) (l')autorisation(s) de mise sur le marché:

Le titulaire de(s) (l')autorisation(s) de mise sur le marché s'engage à prendre un certain nombre de mesures en matière de qualité, se rapportant au principe actif et au médicament, et à soumettre, dans le délai précisé, les données énumérées dans la lettre d'engagement. Si ces données aboutissent à une modification, une demande de modification sera soumise à l'État membre de référence.