

MONOGRAPHIE

MERREM[®]

(méro pénem pour injection)

Fioles de 500 mg et de 1 g

Pour usage intraveineux

Antibiotique

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction :
20 juin 1996
Date de révision :
27 février 2007

Numéro de contrôle : 110164

MERREM[®] est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

MERREM[®]

(méro pénem pour injection)

Fioles de 500 mg et de 1 g

Pour usage intraveineux

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MERREM (méro pénem) est un antibiotique à large spectre de la famille des carbapénems résistants à la β -lactamase; on l'administre par voie parentérale.

L'activité bactéricide du méro pénem résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. Le méro pénem pénètre rapidement à travers la paroi cellulaire de la plupart des bactéries Gram-positives et Gram-négatives pour atteindre les protéines fixatrices de pénicilline (PFP). Il possède une plus grande affinité pour la PFP 2 d'*Escherichia coli*, les PFP 2 et 3 de *Pseudomonas aeruginosa* et les PFP 1, 2 et 4 de *Staphylococcus aureus*.

Le méro pénem est stable en présence de toutes les β -lactamases à sérine (pénicillinases et céphalosporinases) produites par les bactéries Gram-positives et Gram-négatives.

Pharmacocinétique

À la fin d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes d'une dose unique de méro pénem à des volontaires mâles en santé, les concentrations plasmatiques de pointe moyennes sont environ de 23 $\mu\text{g/mL}$ pour la dose de 500 mg, de 49 $\mu\text{g/mL}$ pour la dose de 1 g et de 115 $\mu\text{g/mL}$ pour la dose de 2 g.

On a comparé l'administration de bolus de 1 g de méropénem par voie intraveineuse pendant 2 minutes, 3 minutes et 5 minutes dans une étude croisée à trois permutations chez des volontaires mâles en santé. La durée de ces perfusions a entraîné des concentrations plasmatiques maximales de 110, de 91 et de 94 µg/mL respectivement.

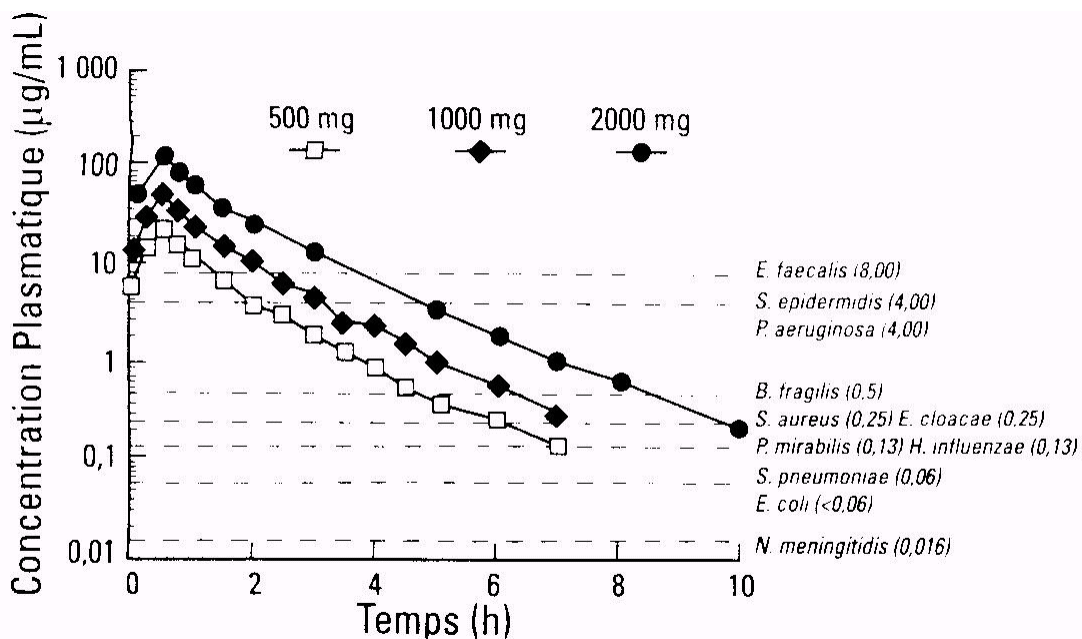
L'administration d'un bolus de méropénem par voie intraveineuse pendant 5 minutes à des volontaires mâles en santé entraîne des concentrations plasmatiques de pointe moyennes d'environ 52 µg/mL pour la dose de 500 mg et de 112 µg/mL pour la dose de 1 g.

À des doses de 500 mg, les taux plasmatiques moyens de méropénem diminuent à 1 µg/mL ou moins, 6 heures après l'administration.

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la demi-vie d'élimination du méropénem est d'environ une heure. Environ 70 % de la dose administrée se retrouve inchangée dans l'urine après 12 heures, à la suite de quoi la quantité excrétée dans l'urine est négligeable. Des concentrations urinaires de méropénem supérieures à 10 µg/mL sont maintenues pendant au moins 5 heures à une dose de 500 mg. Aucune accumulation de méropénem importante sur le plan clinique n'a été observée dans le plasma ou l'urine pour des schémas posologiques de 500 mg aux 8 heures ou de 1 g aux 6 heures chez des volontaires ayant une fonction rénale normale. Le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques du méropénem est d'environ 2 %.

Un métabolite du méropénem est microbiologiquement inactif. Chez des sujets en santé, l'aire sous la courbe (ASC) pour ce métabolite était environ 10 fois plus petite que l'ASC pour le méropénem.

Figure 1 Profils de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps à la suite de perfusions intraveineuses uniques de MERREM sur 30 minutes comparés à la CMI₉₀ de divers organismes pathogènes cibles



À NOTER : Consulter le tableau 10 à la section PHARMACOLOGIE HUMAINE pour connaître les concentrations de méropénem dans divers tissus et liquides organiques. Consulter la section MICROBIOLOGIE pour connaître les seuils de sensibilité.

Le méropénem pénètre rapidement dans la plupart des tissus et des liquides organiques. Toutefois, il ne pénètre pas facilement dans le liquide céphalo-rachidien ou l'humeur aqueuse en l'absence d'inflammation à ces endroits. Chez les enfants et les adultes atteints de méningite bactérienne, les concentrations de méropénem dans le liquide céphalo-rachidien, après l'administration intraveineuse des doses recommandées, dépassent les doses requises pour inhiber les bactéries sensibles.

Chez les enfants de plus de 2 ans et chez les adultes, la pharmacocinétique de MERREM est essentiellement la même. La demi-vie d'élimination du méropénem était d'environ 1,5 heure chez les enfants de 3 mois à 2 ans. Chez les enfants, la pharmacocinétique est linéaire à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg et les concentrations plasmatiques de pointe ainsi que les valeurs de l'aire sous la courbe sont semblables à celles observées chez des volontaires adultes en santé ayant reçu des doses de 500 mg, 1 g et 2 g respectivement. (Pour plus de précisions sur la pharmacocinétique chez les adultes et les enfants, voir la section PHARMACOLOGIE HUMAINE; Pharmacocinétique).

Les études pharmacocinétiques sur MERREM effectuées chez des patients atteints d'insuffisance rénale ont montré que la clairance plasmatique du méropénem se compare à la clairance de la

créatinine. Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une étude pharmacocinétique sur MERREM chez des personnes âgées présentant une insuffisance rénale a montré que la réduction de la clairance plasmatique du méropénem se compare à la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge.

Une autre étude pharmacocinétique sur MERREM effectuée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique a montré qu'une atteinte hépatique n'entraîne aucun effet sur la pharmacocinétique du méropénem.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MERREM (méropénem) est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par les souches sensibles des microorganismes désignés ci-après.

Infections des voies respiratoires inférieures

Pneumonie extra-hospitalière causée par *Staphylococcus aureus* (producteur et non-producteur de β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Haemophilus influenzae* (producteur et non-producteur de β -lactamase).

Pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* (non-producteur de β -lactamase), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (non-producteur de β -lactamase), *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Comme pour les autres antibiotiques, il faut faire preuve de prudence chez les patients gravement malades qui ont une infection des voies respiratoires inférieures connue ou soupçonnée causée par *Pseudomonas aeruginosa*.

Infections des voies urinaires

Infections des voies urinaires compliquées causées par *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens*.

Infections intra-abdominales

Infections intra-abdominales compliquées causées par *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus sanguis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, espèces de *Clostridium*, *Eubacterium lentum*, espèces de *Fusobacterium* et espèces de *Peptostreptococcus*.

Des essais cliniques effectués auprès de patients souffrant d'infections intra-abdominales compliquées ont montré que l'efficacité de MERREM contre *Enterococcus faecalis* était de 71 %.

Infections gynécologiques

Infections gynécologiques causées par *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (producteur et non-producteur de β -lactamase), *Staphylococcus epidermidis* (non-producteur de β -lactamase), *Escherichia coli*, espèces de *Fusobacterium*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella intermedia* et espèces de *Peptostreptococcus*.

Pelvipéritonite causée par *Staphylococcus epidermidis* (non-producteur de β -lactamase), *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* (non-producteur de β -lactamase) et *Prevotella bivia*.

À NOTER : MERREM n'a aucune activité contre *Chlamydia trachomatis*. Il est nécessaire d'avoir recours à un traitement antimicrobien supplémentaire si l'on soupçonne la présence de cet agent pathogène.

Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées

Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées causées par *Staphylococcus aureus* (producteur et non-producteur de β -lactamase), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* et *Escherichia coli*.

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, à l'exception des brûlures infectées, causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* (à l'exception des isolats résistants à la vancomycine), streptocoques du groupe *viridans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, espèces de *Peptostreptococcus*, espèces de *Prevotella* et *Bacteroides fragilis*.

Méningite bactérienne

Méningite bactérienne causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (producteur et non-producteur de β -lactamase) et *Neisseria meningitidis*.

À NOTER : On possède peu de données sur l'efficacité de MERREM chez l'adulte pour le traitement de la méningite bactérienne. Les données qui corroborent cette indication chez l'adulte proviennent en grande partie de données pédiatriques.

Septicémie bactérienne

Septicémie bactérienne causée par *Escherichia coli*.

Le traitement avec MERREM peut être entrepris à la suite d'un jugement clinique avant que les résultats des essais de sensibilité soient disponibles. La poursuite du traitement devrait être réévaluée en fonction des résultats des essais bactériologiques et de l'état clinique du patient. On

recommande d'effectuer des essais de sensibilité normaux dans le cadre du traitement des infections causées par *Pseudomonas aeruginosa*.

CONTRE-INDICATIONS

MERREM (méro pénem) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit ou chez les patients qui ont déjà eu des réactions anaphylactiques aux β -lactamines.

MISES EN GARDE

DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLACTIQUES) SÉRIEUSES ET PARFOIS FATALES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS QUI RECEVAIENT UN TRAITEMENT AVEC UNE β -LACTAMINE. CES RÉACTIONS SONT PLUS SUSCEPTIBLES DE SE PRODUIRE CHEZ DES PERSONNES QUI ONT DES ANTÉCÉDENTS DE SENSIBILITÉ À DE MULTIPLES ALLERGÈNES.

DES RAPPORTS MENTIONNENT ÉGALEMENT QUE DES PERSONNES AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'HYPERSENSIBILITÉ À LA PÉNICILLINE ONT PRÉSENTÉ DES RÉACTIONS GRAVES PENDANT UN TRAITEMENT AVEC UNE AUTRE β -LACTAMINE. AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT AVEC MERREM (MÉROPÉNEM), IL CONVIENT DE SE RENSEIGNER SOIGNEUSEMENT SUR LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ ANTÉRIEURES AUX PÉNICILLINES, AUX CÉPHALOSPORINES, AUX AUTRES β -LACTAMINES ET AUX AUTRES ALLERGÈNES. EN PRÉSENCE D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE À MERREM, INTERROMPRE IMMÉDIATEMENT L'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT. **LES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES DOIVENT ÊTRE IMMÉDIATEMENT TRAITÉES AVEC DE L'ÉPINÉPHRINE. IL PEUT ÉGALEMENT ÊTRE NÉCESSAIRE D'ADMINISTRER DE L'OXYGÈNE, DES STÉROÏDES INTRA VEINEUX ET DES ANTIHISTAMINIQUES ET, AU BESOIN, DE DÉGAGER LES VOIES RESPIRATOIRES EN AYANT RECOURS À L'INTUBATION.**

Des cas de colite pseudo-membraneuse ont été associés à la prise de nombreux antibiotiques, dont MERREM; par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée consécutive à la prise d'un antibiotique. La gravité de ce type de colite varie de bénigne à très grave et susceptible de menacer le pronostic vital (voir EFFETS INDÉSIRABLES; Pharmacovigilance).

Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore intestinale normale du côlon et est susceptible de permettre la croissance excessive de *Clostridia*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause principale de colite associée aux antibiotiques.

Une fois qu'un diagnostic de colite pseudo-membraneuse a été établi, il convient de prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins réagissent généralement au retrait du médicament. Dans les cas de colites modérées à graves, il convient de considérer l'administration

de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéinés ainsi qu'un traitement avec un agent antibactérien efficace contre *C. difficile*.

On ne devrait pas utiliser MERREM pour traiter des infections provoquées par des staphylocoques résistants à la méthicilline.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de MERREM (méro pénem) peut entraîner la croissance excessive d'organismes insensibles. Il est donc essentiel d'évaluer périodiquement le patient. Si une surinfection se produit en cours de traitement, il faut prendre des mesures thérapeutiques appropriées.

MERREM, comme toutes les autres β -lactamines, a le potentiel de causer des convulsions. Une insuffisance rénale et des lésions du système nerveux central peuvent accentuer le risque de convulsions. Il convient d'user de prudence lorsque l'administration de MERREM est indiquée chez des patients qui présentent ces facteurs de risque.

On a observé des convulsions présentant une association temporelle avec l'emploi de MERREM, sans toutefois qu'il ait été possible d'établir un lien de causalité.

L'emploi de MERREM peut entraîner des résultats positifs pour le test de Coombs direct ou indirect.

MERREM peut entraîner une diminution des concentrations sériques d'acide valproïque. L'obtention de taux sous-thérapeutiques est possible chez certains patients. On sait que les taux sous-thérapeutiques d'acide valproïque augmentent la prédisposition des patients aux convulsions (voir Interactions médicamenteuses).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de MERREM n'ont été établies que dans la population pédiatrique de trois mois et plus. MERREM n'est pas recommandé chez les nourrissons de moins de 3 mois.

L'emploi de MERREM chez des enfants atteints de méningite bactérienne est étayé par les données provenant d'études suffisantes et bien contrôlées portant sur cette population de patients. L'emploi de MERREM en pédiatrie pour toutes les autres indications, tel que précisé dans la section INDICATIONS, est appuyé par des arguments provenant d'études suffisantes et bien contrôlées chez des adultes, de données complémentaires issues d'études pharmacocinétiques pédiatriques et d'essais cliniques contrôlés chez des enfants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; Enfants).

À NOTER : Des données insuffisantes sont disponibles pour étayer les indications du médicament en pédiatrie pour le traitement de la pneumonie nosocomiale,

de la septicémie, ainsi que des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées.

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction effectuées chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, ce médicament devrait être utilisé durant la grossesse seulement si le besoin est clairement établi. Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et le macaque de Buffon à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (soit environ 16 fois la dose habituelle administrée aux sujets humains qui est de 1 g aux 8 heures). Ces études n'ont donné aucune indication d'altération de la fertilité ou d'effets nuisibles sur le fœtus causés par le méropénem, bien que de faibles changements du poids corporel fœtal aient été observés à des doses égales ou supérieures à 240 mg/kg/jour chez les rats.

Allaitement

On a détecté MERREM dans le lait des animaux, toutefois, on ne sait pas si MERREM est excrété dans le lait maternel. MERREM ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent, à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques pour l'enfant.

Maladies du foie

Chez les patients présentant une maladie du foie préexistante, une surveillance de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par MERREM.

Insuffisance rénale

Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Le probénécide agit en compétition avec le méropénem pour la sécrétion tubulaire active et inhibe par conséquent l'excrétion rénale du méropénem, ce qui entraîne une prolongation de la demi-vie d'élimination et une hausse de la concentration plasmatique de MERREM.

L'administration conjointe de probénécide et de MERREM n'est ni nécessaire ni recommandée.

Mis à part le probénécide, aucun autre médicament n'a fait l'objet d'études d'interactions médicamenteuses.

MERREM peut entraîner une diminution des concentrations sériques d'acide valproïque. L'obtention de taux sous-thérapeutiques est possible chez certains patients. On sait que les taux sous-thérapeutiques d'acide valproïque augmentent la prédisposition des patients aux convulsions (voir PRÉCAUTIONS, Généralités).

EFFETS INDÉSIRABLES

MERREM (méro pénem) est généralement bien toléré. De nombreux patients recevant MERREM sont gravement malades, présentent de multiples maladies et troubles physiologiques sous-jacents et reçoivent divers autres médicaments. Il est difficile d'établir une relation entre MERREM et les manifestations indésirables chez de tels grands malades.

Études cliniques

La fréquence des réactions indésirables énumérées ci-après a été déterminée à partir de tous les essais cliniques effectués auprès de 3187 patients traités avec MERREM par voie intraveineuse.

Réactions indésirables locales

Les réactions indésirables locales observées en clinique qui ont été signalées par l'investigateur et jugées possiblement, probablement et clairement associées au traitement avec MERREM étaient les suivantes : inflammation au point d'injection (1,6 %), phlébite/thrombophlébite (0,5 %), réaction au point d'injection (0,4 %), douleur au point d'injection (0,1 %) et œdème au point d'injection (0,1 %).

Réactions indésirables systémiques

Les réactions indésirables systémiques observées en clinique qui ont été signalées par l'investigateur et jugées possiblement, probablement et clairement associées au traitement avec MERREM et observées chez au moins 0,2 % des patients étaient les suivantes : diarrhée (2,5 %), nausées/vomissements (1,2 %), éruptions cutanées (1,1 %), prurit (0,6 %), céphalées (0,5 %), urticaire (0,3 %), candidose vaginale (0,7 %), vaginite (0,3 %), candidose orale (0,3 %) et fièvre (0,2 %).

Les autres réactions indésirables systémiques observées en clinique qui ont été signalées par l'investigateur et jugées possiblement, probablement et clairement associées au traitement avec MERREM et observées chez moins de 0,2 % des patients sont énumérées ci-après par système organique et par ordre décroissant de fréquence :

Organisme entier : douleur abdominale, candidose, frissons, infection, douleur

Système nerveux : agitation, convulsions, étourdissements, hallucinations, paresthésie, neuropathie

Peau et annexes cutanées : sudation

Sens : modification du goût

Appareil digestif : constipation

Troubles métaboliques/nutritionnels : œdème périphérique

Fonction rénale : insuffisance rénale

Hématologie : thrombocytopénie

Modifications des constantes biologiques

Les modifications des constantes biologiques qui ont été signalées par l'investigateur et jugées possiblement, probablement et clairement associées au traitement avec MERREM et observées chez au moins 0,2 % des patients sont énumérées ci-après :

Fonction hépatique : augmentation de l'ALT (SGPT), de l'AST (SGOT), de la phosphatase alcaline, de la LDH et de la bilirubine.

Hématologie : augmentation du nombre de plaquettes, augmentation du nombre d'éosinophiles, temps de prothrombine anormal, temps de céphaline anormal, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules blancs, leucopénie et neutropénie (y compris de très rares cas d'agranulocytose).

Fonction rénale : augmentation de la créatinine et augmentation du taux d'azote uréique sanguin.

Enfants

Une diarrhée (5,0 %) et une augmentation du nombre de plaquettes (7,0 %) associées à la prise du médicament semblent se produire plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes traités avec MERREM.

Expérience post-commercialisation

Dans de très rares cas, on a observé les manifestations suivantes : colite pseudo-membraneuse, hypokaliémie, hypomagnésémie, réactions cutanées graves, telles que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la thrombocytopénie et des réactions graves d'hypersensibilité, soit œdème de Quincke et anaphylaxie.

De très rares cas de cholostase, d'hépatite, de thrombocytopénie avec hémorragie et d'anémie hémolytique ont été rapportés. Une relation de cause à effet n'a pu être exclue malgré une médication et/ou des maladies concomitantes.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage intentionnel de MERREM (méro pénem) est peu probable. Un surdosage accidentel peut toutefois se produire en particulier chez les patients qui présentent une

insuffisance rénale. La plus forte dose de méropénem administrée au cours des essais cliniques était de 2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures à des patients adultes ayant une fonction rénale normale et 40 mg/kg toutes les 8 heures aux enfants ayant une fonction rénale normale. À ces doses, aucun effet pharmacologique indésirable n'a été observé.

Des rapports limités de pharmacovigilance laissent entendre que si un surdosage engendre des manifestations indésirables, ces dernières correspondent habituellement au profil des manifestations indésirables décrites sous EFFETS INDÉSIRABLES.

En cas de surdosage, il faut interrompre l'administration de MERREM et avoir recours à un traitement de soutien général jusqu'à ce que l'élimination rénale ait lieu. MERREM et son métabolite sont facilement dialysables et sont éliminés efficacement par hémodialyse. Cependant, aucune information n'est disponible sur l'utilisation de l'hémodialyse comme traitement d'un surdosage.

La DL₅₀ intraveineuse du méropénem chez la souris et le rat est supérieure à 2500 mg/kg et est d'environ 2000 mg/kg chez le chien.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

La dose habituelle se situe entre 500 mg et 1 g par perfusion intraveineuse aux 8 heures, selon le type et la gravité de l'infection, la sensibilité connue ou soupçonnée des agents pathogènes et l'état du patient (consulter le tableau ci-dessous). Des doses allant jusqu'à 2 g aux 8 heures ont été administrées. MERREM (méropénem) doit être administré par perfusion intraveineuse pendant 15 à 30 minutes environ ou par injection d'un bolus intraveineux (de 5 à 20 mL) pendant environ 5 minutes.

La dose recommandée pour les adultes est la suivante :

Type d'infection	Dose	Intervalle posologique
Urinaire (compliquée)	500 mg	toutes les 8 heures
Peau et annexes cutanées (non compliquée)	500 mg	toutes les 8 heures
Peau et annexes cutanées (compliquée)	500 mg	toutes les 8 heures
Gynécologique et pelvipéritonite	500 mg	toutes les 8 heures
Voies respiratoires inférieures		
Pneumonie extra-hospitalière	500 mg	toutes les 8 heures
Pneumonie nosocomiale	1 g	toutes les 8 heures
Intra-abdominale (compliquée)	1 g	toutes les 8 heures
Méningite	2 g	toutes les 8 heures
Septicémie	1 g	toutes les 8 heures

Insuffisance rénale

Il faut réduire la posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 51 mL/min (voir le tableau ci-après).

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose (selon le type d'infection)	Intervalle posologique
26-50	dose recommandée (de 500 mg à 2000 mg)	toutes les 12 heures
10-25	la moitié de la dose recommandée	toutes les 12 heures
< 10	la moitié de la dose recommandée	toutes les 24 heures

Le méropénem est éliminé par l'hémodialyse; s'il est nécessaire d'administrer un traitement continu avec MERREM, il faut attendre la fin de l'hémodialyse pour donner la dose, dont l'importance varie selon le type et la gravité de l'infection.

Il n'existe aucune donnée sur les doses appropriées à administrer aux patients qui doivent avoir recours à la dialyse péritonéale.

Adultes atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique tant que la fonction rénale est normale.

Personnes âgées

Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les personnes âgées dont la valeur mesurée ou estimée de la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir la section sur l'insuffisance rénale).

Enfants

Pour les nourrissons de plus de 3 mois et les enfants dont le poids est inférieur à 50 kg, la dose recommandée de MERREM est de 10 à 40 mg/kg toutes les 8 heures, selon le type et la gravité de l'infection, la sensibilité connue ou soupçonnée des agents pathogènes et l'état du patient (voir le tableau ci-dessous). Chez les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg, la posologie est la même que celle des adultes. MERREM (méropénem) doit être administré par perfusion intraveineuse pendant 15 à 30 minutes environ ou par injection d'un bolus intraveineux (de 5 à 20 mL) pendant environ 5 minutes.

Type d'infection	Dose (mg/kg)	Intervalle posologique
Urinaire (compliquée)	10	toutes les 8 heures
Peau et annexes cutanées (non compliquée)	10 - 20	toutes les 8 heures
Pneumonie extra-hospitalière	10 - 20	toutes les 8 heures
Intra-abdominale (compliquée)	20	toutes les 8 heures
Méningite	40	toutes les 8 heures

Il n'existe aucune donnée sur les doses appropriées à administrer aux enfants atteints d'insuffisance rénale.

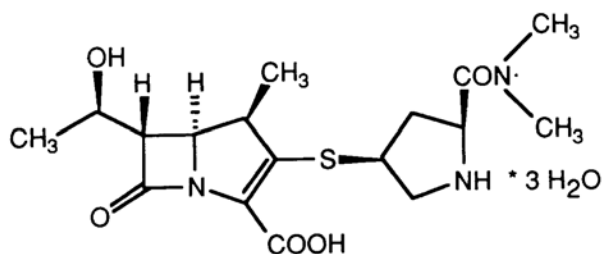
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : méropénem

Nom chimique : acide (-)-(4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(diméthylcarbamoyl)-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2-carboxylique trihydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₇H₃₁N₃O₈S

Masse moléculaire : 437,51

Description : Le méropénem est une poudre cristalline blanche ou jaune pâle qui est soluble dans une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, assez soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol absolu et pratiquement insoluble dans l'éther.

Le pH d'une solution aqueuse à 1% (p/v) se situe entre 4,0 et 6,0. Les valeurs de pKa sont 2,9 et 7,4. Le point de fusion est difficile à déterminer parce que le produit se décompose et change de couleur avant de fondre. Le coefficient de partage n-octanol/eau est faible ($< 1 \times 10^{-3}$).

Composition

Chaque flacon de 1 g de MERREM contient 1 g de méropénem anhydre sous forme de méropénem trihydraté et 90,2 mg de sodium sous forme de carbonate de sodium, et chaque flacon de 500 mg contient 500 mg de méropénem anhydre sous forme de méropénem trihydraté et 45,1 mg de sodium sous forme de carbonate de sodium.

Recommandations pour la stabilité et la conservation

Conserver le médicament entre 15 et 30 °C.

Produits parentéraux

La compatibilité de MERREM avec d'autres médicaments n'a pas été établie. MERREM ne doit pas être mélangé ni ajouté à des solutions contenant d'autres médicaments.

Dans la mesure du possible, il faut utiliser des solutions de MERREM fraîchement préparées. Les solutions de MERREM ne doivent pas être congelées.

Tous les fioles sont destinées à un usage unique. On doit respecter les techniques d'asepsie standard durant la reconstitution et l'administration de ce produit.

Avant l'administration, les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de matières particulaires et de coloration anormale, lorsque la solution et le contenant le permettent.

Administration d'un bolus intraveineux

Reconstituer le contenu des fioles pour injection (500 mg/20 mL et 1 g/30 mL) avec de l'eau stérile pour injection (consulter le tableau ci-dessous). Agiter le flacon pour dissoudre le médicament et le laisser reposer jusqu'à ce que la solution soit claire.

Format du flacon	Volume de diluant ajouté (mL)	Volume prélevable approximatif (mL)	Concentration moyenne approximative (mg/mL)
500 mg/20 mL	10	10	50
1 g/30 mL	20	20	50

Le contenu des fioles pour injection de MERREM reconstitué avec de l'eau stérile pour injection pour l'administration d'un bolus (jusqu'à 50 mg/mL de MERREM) peut être conservé jusqu'à 2 heures à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 25 °C ou jusqu'à 12 heures à une température de 4 °C.

Perfusion

Le contenu des fioles pour perfusion peut être reconstitué et la solution résultante peut être ajoutée à un contenant pour injection i.v. et diluée davantage avec un liquide de perfusion approprié (voir ci-dessous).

Stabilité – Sacs de plastique pour produits intraveineux

Les solutions préparées en vue d'une perfusion (échelle de concentrations de MERREM de 1 à 20 mg/mL) peuvent être conservées dans des sacs de plastique avec des diluants comme ceux présentés au tableau ci-après. Les solutions pour perfusion intraveineuse diluées doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de coloration anormale, de turbidité, de matières particulaires et de fuite avant l'administration, lorsque la solution ou le contenant le permettent. Jeter toute quantité inutilisée.

Diluant	Stabilité à une température ambiante contrôlée entre 15 et 25 °C (h)	Stabilité à 4 °C (h)
Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection	4	24
Dextrose à 5,0 % pour injection	1	4
Dextrose à 10 % pour injection	1	2
Dextrose à 5,0 % et chlorure de sodium à 0,9 % pour injection	1	2
Dextrose à 5,0 % et chlorure de sodium à 0,2 % pour injection	1	4
Chlorure de potassium à 0,15 % dans du dextrose à 5,0 % pour injection	1	6
Bicarbonate de sodium à 0,02 % dans du dextrose à 5,0 % pour injection	1	6
Dextrose à 5,0 % pour injection dans Normosol® – M	1	8
Dextrose à 5,0 % dans du lactate de Ringer pour injection	1	4
Dextrose à 2,5 % et chlorure de sodium à 0,45 % pour injection	3	12
Mannitol à 2,5 % pour injection	2	16
Solution de Ringer pour injection	4	24
Lactate de Ringer pour injection	4	12
Lactate de sodium 1/6 N pour injection	2	24
Bicarbonate de sodium à 5,0 % pour injection	1	4

Stabilité – Seringues, tubulures et trousse de perfusion i.v. de plastique

À une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 25 °C, les solutions de MERREM (échelle de concentrations de MERREM de 1 à 20 mg/mL) à base d'eau stérile pour injection, de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (jusqu'à 4 heures) ou de dextrose à 5,0 % pour injection (jusqu'à 2 heures) sont stables dans les seringues et la tubulure de plastique, les chambres de goutte à goutte et les dispositifs de réglage de volume des trousse de perfusion i.v. courantes.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

MERREM (méropenem) est disponible en fioles pour injection de 20 mL et de 30 mL, qui contiennent suffisamment de méropénem pour administrer 500 mg et 1 g, respectivement, de méropénem anhydre par voie intraveineuse.

MICROBIOLOGIE

Le tableau 1 présente l'activité *in vitro* du méropénem contre des isolats cliniques de bactéries Gram-positives et Gram-négatives aérobies et anaérobies. La sensibilité a été déterminée à l'aide des méthodes recommandées par le NCCLS pour les CMI et pour la diffusion sur disque d'agar en utilisant des inoculats de 10^4 à 10^5 bactéries souches CFU par point.

Tableau 1 Activité* *in vitro* du mérépénem contre des isolats cliniques de diverses espèces de bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives et Gram-négatives

Organisme	Nombre de souches	Moyenne géom. CMI ₅₀	Échelle	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<u>Bactéries aérobies Gram-positives</u>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	(2607)	0,083	0,008-32	≤ 0,06	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	(475)	3,7	≤ 0,016-64	4,00	32,00
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(1029)	0,298	0,008-64	0,13	4,00
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	(315)	2,566	0,03-64	4,00	16,00
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(173)	0,219	0,06-32	0,25	0,50
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	(100)	1,482	≤ 0,016-64	2,00	> 16,00
<i>Staphylococcus capitis</i>	(28)	0,080	0,016-0,5	≤ 0,06	0,25
<i>Staphylococcus cohnii</i>	(33)	0,254	0,03-4	0,50	1,00
<i>Staphylococcus warneri</i>	(90)	0,197	0,008-16	0,13	2,00
<i>Staphylococcus hominis</i>	(79)	0,267	0,03-32	0,25	2,00
<i>Staphylococcus simulans</i>	(58)	0,241	0,008-16	0,13	4,00
<i>Staphylococcus intermedius</i>	(21)	0,033	≤ 0,016-0,25	0,03	0,06
<i>Staphylococcus sciuri</i>	(11)	0,500	0,03-16	0,50	4,00
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	(19)	0,417	0,25-0,5	0,50	0,50
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	(15)	0,014	≤ 0,008-0,25	0,008	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(302)	0,009	≤ 0,008-0,13	≤ 0,008	≤ 0,06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(376)	0,033	≤ 0,008-4	0,03	0,06
<i>Streptococcus equi</i>	(64)	0,009	≤ 0,008-0,13	0,008	0,03
<i>Streptococcus</i> (Groupe G)	(63)	0,009	≤ 0,008-0,06	0,008	0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(452)	0,012	≤ 0,008-2	0,016	0,06
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PR)	(97)	0,293	0,03-2	0,50	1,00
<i>Streptococcus bovis</i>	(21)	0,056	0,016-4	0,03	0,25
<i>Streptococcus mitis</i>	(33)	0,079	0,008-4	0,06	1,00
<i>Streptococcus mitior</i>	(11)	0,020	0,008-0,13	0,016	0,03
<i>Streptococcus milleri</i>	(27)	0,028	0,008-0,13	0,03	0,06
<i>Streptococcus sanguis</i>	(65)	0,060	0,008-4	0,06	1,00
<i>Streptococcus viridans</i>	(90)	0,064	≤ 0,008-4	0,06	2,00
<i>Streptococcus</i> (Groupe F)	(19)	0,306	≤ 0,016-83	4,00	8,00
<i>Enterococcus liquifaciens</i>	(65)	5,335	4,0-16	4,00	8,00
<i>Enterococcus avium</i>	(32)	0,282	0,008-64	0,13	4,00
<i>Enterococcus hirae</i>	(10)	2,308	0,016-16	8,00	16,00
<i>Enterococcus faecium</i>	(175)	9,108	0,008->128	>8,00	64,00
<i>Enterococcus faecalis</i>	(1277)	3,651	0,008->128	4,00	8,00
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	(24)	0,272	0,008-8	0,50	0,50
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	(36)	4,321	≤ 0,008->128	2,00	128,00
<i>Listeria monocytogenes</i>	(154)	0,167	0,06-4	0,13	0,25
<i>Lactobacillus spp.</i>	(18)	1,31	0,06-8	2,00	8,00
<i>Bacillus spp.</i>	(52)	0,117	0,03-2	0,06	0,50
<i>Nocardia asteroides</i>	(15)	1,097	0,13-8	1,00	8,00

* mg/L ; MR, MS, PR, PS : Méthicillino- ou pénicillino- résistant ou sensible, respectivement

Tableau 1 **Activité* *in vitro* du méropénem contre des isolats cliniques de diverses**
(suite) **espèces de bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives et Gram-négatives**

Organisme	Nombre de souches	Moyenne géom.CMI ₅₀	Échelle	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Bactéries aérobies nutritionnellement exigeantes					
<i>Legionella pneumophila</i>	(24)	0,012	≤ 0,008-0,13	0,008	0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	(1163)	0,050	≤ 0,008-1	0,06	0,13
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	(11)	0,058	0,016-0,25	0,03	0,25
<i>Haemophilus ducreyi</i>	(111)	0,074	0,016-0,13	0,06	0,13
<i>Neisseria gonorrhoeae (PS)</i>	(237)	0,010	≤ 0,008-0,13	0,008	0,015
<i>Neisseria gonorrhoeae (PR)</i>	(119)	0,010	≤ 0,008-0,13	0,008	0,03
<i>Neisseria meningitidis</i>	(98)	≤ 0,008	≤ 0,008-0,03	0,008	0,016
<i>Moraxella spp.</i>	(12)	0,071	0,008-8	0,016	2,00
<i>Moraxella catarrhalis</i>	(212)	≤ 0,008	≤ 0,008-0,25	≤ 0,008	0,008
<i>Bordetella spp.</i>	(11)	0,151	0,03-2	0,06	2,00
<i>Gardenerella vaginalis</i>	(35)	0,028	0,008-0,13	0,03	0,06
<i>Campylobacter jejuni</i>	(65)	0,010	≤ 0,008-0,06	0,008	0,03
<i>Helicobacter pylori</i>	(11)	0,079	0,06-0,13	0,06	0,13
Divers organismes Gram-négatifs					
<i>Escherichia coli</i>	(3683)	0,023	≤ 0,008-4	0,03	< 0,06
<i>Citrobacter diversus</i>	(235)	0,03	≤ 0,008-> 8	0,03	≤ 0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	(656)	0,038	≤ 0,008-32	≤ 0,06	0,13
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	(16)	0,037	0,016-0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Salmonella spp.</i>	(308)	<0,008	≤ 0,008-0,13	0,03	≤ 0,06
<i>Salmonella typhi</i>	(79)	0,019	≤ 0,008-≤0,06	0,016	<0,06
<i>Shigella sonnei</i>	(46)	0,03	0,016-0,06	0,03	0,06
<i>Shigella flexneri</i>	(28)	0,026	0,016-≤0,06	0,03	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(1241)	0,034	≤ 0,008-4	0,06	0,06
<i>Klebsiella aerogenes</i>	(35)	0,016	≤ 0,008-0,06	0,016	0,03
<i>Klebsiella ozaenae</i>	(16)	0,059	0,016-0,25	0,06	0,25
<i>Klebsiella oxytoca</i>	(518)	0,035	≤ 0,008-4	≤ 0,06	0,06
<i>Enterobacter cloacae</i>	(1201)	0,053	≤ 0,008-16	≤ 0,06	0,25
<i>Enterobacter aerogenes</i>	(427)	0,045	≤ 0,008-8	≤ 0,06	0,13
<i>Enterobacter agglomerans</i>	(97)	0,042	≤ 0,008-1	0,06	0,13
<i>Enterobacter sakazakii</i>	(26)	0,052	0,016-2	0,06	0,13
<i>Serratia marcescens</i>	(764)	0,059	≤ 0,008-32	≤ 0,06	0,25
<i>Serratia liquefaciens</i>	(68)	0,053	≤ 0,008-2	0,06	0,13
<i>Hafnia alvei</i>	(97)	0,028	≤ 0,008-0,5	0,03	0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	(1398)	0,06	≤ 0,008-4	0,06	0,13
<i>Proteus vulgaris</i>	(377)	0,069	≤ 0,008-4	≤ 0,06	0,25
<i>Proteus penneri</i>	(17)	0,066	0,016-0,5	0,06	0,50
<i>Morganella morganii</i>	(567)	0,086	0,016-> 8	0,06	0,25
<i>Providencia rettgeri</i>	(203)	0,078	0,016-2	0,06	0,25
<i>Providencia alcalifaciens</i>	(27)	0,040	≤ 0,008-0,5	0,06	0,13
<i>Providencia stuartii</i>	(361)	0,090	≤ 0,008-8	0,06	0,50
<i>Yersinia enterocolitica</i>	(105)	0,030	0,016-0,06	0,03	0,06

* mg/L ; MR, MS, PR, PS : Méthicillino- ou pénicillino- résistant ou sensible, respectivement

Tableau 1 **Activité* *in vitro* du méropénem contre des isolats cliniques de diverses espèces de bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives et Gram-négatives**
(suite)

Organisme	Nombre de souches	Moyenne géom. CMI₅₀	Échelle	CMI₅₀	CMI₉₀
<i>Aeromonas hydrophila</i>	(109)	0,078	0,008->128	≤ 0,06	0,50
<i>Aeromonas sobria</i>	(19)	0,156	≤ 0,06-1	0,13	1,00
<i>Aeromonas caviae</i>	(61)	0,021	≤ 0,016-0,25	0,03	<0,06
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	(24)	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Vibrio Cholerae</i>	(20)	0,233	≤ 0,06-0,5	0,25	0,25
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	(27)	0,018	≤ 0,008-≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Vibrio vulnificus</i>	(20)	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	(19)	0,032	0,008-0,13	0,03	0,13
Bactéries aérobies Gram-négatives non fermentatives					
<i>Alcaligenes faecalis</i>	(15)	0,086	0,03-0,25	0,13	0,25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(117)	0,996	0,03-64	1,00	2,00
<i>Acinetobacter calcoaceticus var anitratus</i>	(461)	0,602	0,03->128	0,50	2,00
<i>Acinetobacter calcoaceticus var lwoffii</i>	(48)	0,165	0,016-4	0,13	0,50
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(60)	0,755	0,016-4	1,00	2,00
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(408)	43,0	≤ 0,008-128	64,00	>128,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(3018)	0,668	0,008->128	0,50	4,00
<i>Pseudomonas putida</i>	(46)	2,00	0,13-8	2,00	8,00
<i>Pseudomonas cepacia</i>	(166)	1,368	0,008->64	2,00	8,00
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	(70)	1,579	0,008-32	2,00	8,00
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	(24)	0,362	0,06-16	0,25	4,00
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	(22)	0,159	0,03-0,25	0,25	0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	(30)	0,741	≤ 0,06->128	0,50	4,00
<i>Flavobacterium</i> Groupe II B	(11)	14,1	2,0-64	16,00	64,00
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	(14)	19,5	8,0-32	16,00	>16,00
Organismes anaérobies					
<i>Bacteroides fragilis</i>	(1067)	0,151	≤ 0,008->128	0,13	0,50
<i>Bacteroides vulgatus</i>	(109)	0,191	0,03-4	0,13	0,50
<i>Bacteroides uniformis</i>	(57)	0,154	≤ 0,03-16	0,13	0,50
<i>Bacteroides distasonis</i>	(131)	0,232	0,03-16	0,25	1,00
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	(244)	0,174	0,008-8	0,13	0,50
<i>Bacteroides ovatus</i>	(79)	0,261	≤ 0,06-16	0,25	0,50
<i>Bacteroides asaccharolyticus</i>	(33)	0,031	≤ 0,008-0,13	0,03	0,06

* mg/L ; MR, MS, PR, PS : Méthicillino- ou pénicillino- résistant ou sensible, respectivement

Tableau 1 **Activité* *in vitro* du méropénem contre des isolats cliniques de diverses**
(suite) **espèces de bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives et Gram-négatives**

Organisme	Nombre de souches	Moyenne géom.CMI ₅	Échelle	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>Bacteroides splanchnicus</i>	(12)	0,020	≤ 0,016-0,25	0,03	0,03
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	(39)	0,021	≤ 0,008-0,25	0,016	0,13
<i>Bacteroides levii</i>	(10)	0,012	≤ 0,008-0,13	≤ 0,016	0,03
<i>Prevotella melaninogenica</i>	(44)	0,084	0,008-1	0,06	0,50
	(13)	0,019	≤ 0,008-0,25	0,016	0,06
<i>Prevotella intermedia</i>	(61)	0,067	0,016-8	0,06	0,25
<i>Prevotella bivia</i>	(159)	0,089	0,008-4	0,06	0,50
<i>Prevotella oralis</i>	(65)	0,060	≤ 0,08-0,5	0,06	0,25
<i>Prevotella disiens</i>	(36)	0,086	≤ 0,008->32	0,06	0,25
<i>Prevotella oris</i> (auparavant sous les noms <i>B. rumenicola</i> et <i>B. oris</i>)	(21)	0,032	0,016-0,06	0,03	0,06
	(13)	0,075	0,016-0,5	0,03	0,50
<i>Prevotella buccae</i>	(36)	0,065	0,008-1	0,06	0,13
<i>Prevotella denticola</i>	(10)	0,023	≤ 0,008-0,06	0,03	0,03
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	(27)	0,188	0,008-8	0,13	2,00
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	(24)	0,010	≤ 0,008->128	≤ 0,016	0,03
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	(71)	0,019	≤ 0,008-1	0,016	0,13
<i>Fusobacterium varium</i>	(31)	0,233	0,016->128	0,13	1,00
<i>Veillonella parvula</i>	(30)	0,020	≤ 0,008-2	0,016	0,13
<i>Eubacterium lentum</i>	(17)	0,046	0,016-0,25	0,03	0,13
<i>Propioni-bacterium acnes</i>	(37)	0,053	≤ 0,008-0,25	0,06	0,25
<i>Bifido-bacterium spp.</i>	(19)	0,116	≤ 0,008-2	0,06	1,00
Streptocoques anaérobies	(10)	0,047	≤ 0,06-0,13	≤ 0,06	0,13
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	(79)	0,224	≤ 0,008-4	0,25	2,00
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	(42)	≤ 0,008	≤ 0,008-0,13	≤ 0,008	0,03
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	(52)	0,039	≤ 0,008-0,5	0,03	0,13
<i>Peptostreptococcus micros</i>	(36)	0,023	≤ 0,008-0,25	0,03	0,25
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	(39)	0,038	≤ 0,008-0,5	0,03	0,13
<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i>	(46)	0,013	≤ 0,008-1	≤ 0,016	0,13
Coques anaérobies	(49)	0,029	≤ 0,008-0,13	0,03	0,06
<i>Clostridium perfringens</i>	(336)	0,008	≤ 0,008-1	0,008	≤ 0,06
<i>Clostridium bifermentans</i>	(17)	0,056	0,008-0,25	0,06	0,13
<i>Clostridium ramosum</i>	(18)	0,480	0,016-1	0,50	1,00
<i>Clostridium sporogenes</i>	(28)	0,068	0,03-1	0,06	0,25
<i>Clostridium difficile</i>	(212)	0,68	0,008-4	1,00	2,00
<i>Clostridium sordellii</i>	(21)	0,023	≤ 0,008-0,25	0,03	0,06
<i>Clostridium butyricum</i>	(20)	0,278	0,03-1	0,25	0,50
<i>Clostridium clostridiiformis</i>	(25)	0,199	0,016-4	0,25	1,00
<i>Clostridium innocuum</i>	(16)	0,523	0,06-4	0,50	2,00
<i>Clostridium subterminale</i>	(11)	0,565	0,03->128	0,25	4,00
<i>Actinomyces adontolyticus</i>	(20)	0,105	0,03-2	0,06	0,25
<i>Mobiluncus spp.</i>	(20)	0,017	≤ 0,008-0,06	0,008	0,06

* mg/L ; MR, MS, PR, PS : Méthicillino- ou pénicillino- résistant ou sensible, respectivement

Quelques souches de *E. faecium*, *S. maltophilia* ou *F. meningosepticum* sont inhibées par le méropénem à ≤ 8 µg/mL.

Tableau 2 Rapports CMB/CMI pour le méropénem

Organisme	(n)	Pourcentage de souches (Nombre de souches) ayant un ratio CMB/CMI de			
		2	4	8	> 16
<u>Organismes Gram-positifs</u>					
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	(5)	60 (3)	20 (1)	20 (1)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	(6)	67 (4)	33 (2)		
<i>Enterococcus faecalis</i>	(5)	60 (3)	40 (2)		
<u>Bactéries aérobies nutritionnellement exigeantes</u>					
<i>Haemophilus influenzae</i>	(9)	89 (8)	11 (1)		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	(10)	80 (8)	20 (2)		
<u>Entérobactéries</u>					
<i>Escherichia coli</i>	(16)	88(14)	6(1)	6(1)	
<i>Citrobacter freundii</i>	(7)	100(7)			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(6)	100(6)			
<i>Enterobacter cloacae</i>	(19)	95(18)	5(1)		
<i>Serratia marcescens</i>	(49)	92(45)	2(1)	6(3)	
<i>Proteus mirabilis</i>	(33)	91(30)	9(3)		
<i>Proteus vulgaris</i>	(12)	100(12)			
<i>Morganella morganii</i>	(11)	73(8)	27(3)		
<i>Providencia rettgeri</i>	(3)	33(1)	67(2)		
<i>Providencia stuartii</i>	(35)	71(25)	20(7)	9(3)	
<u>Bactéries aérobies Gram-négatives non fermentatives</u>					
<i>Acinetobacter anitratus</i>	(6)	100 (6)			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(55)	85 (47)	13 (7)	2 (1)	
<u>Bactéries aérobies</u>					
<i>Bacteroides fragilis</i>	(31)	84(26)	16(5)		
<i>Clostridium perfringens</i>	(11)	100(11)			
<i>Clostridium difficile</i>	(8)	38(3)			62(5)

MR : méthicillino-résistant

MS : méthicillino-sensible

Les CMI (concentrations minimales inhibitrices) et les CMB (concentrations minimales bactéricides) sont peu influencées par les changements de concentration des inoculats entre 10^4 et 10^8 cfu/mL, lorsque les essais sont réalisés dans un bouillon de culture dont le pH est ajusté

entre 5 et 7 ou dans un bouillon auquel on a ajouté 50 % de sérum humain. À un pH de 8, seules les CMI et CMB pour les bactéries *P. aeruginosa* ont augmenté.

Des effets post-antibiotiques dus au méropénem après $\geq 0,5$ h ont été observés chez 87 % de toutes les souches, y compris les entérobactéries, les bactéries aérobies Gram-positives, *B. fragilis* et *in vivo* chez des souris neutropéniques infectées avec *P. aeruginosa*.

Des essais *in vitro* ont montré que le méropénem agissait de manière synergique avec les aminosides contre certains isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et certaines entérobactéries. Le méropénem et la vancomycine ont un effet synergique contre certains entérocoques et certaines souches de staphylocoques à coagulase positive et négative, dont celles qui résistent à la méthicilline. Ces essais *in vitro* ont montré que le méropénem n'agissait pas de façon antagoniste avec les aminosides ou la vancomycine contre les bactéries aérobies Gram-négatives et Gram-positives, respectivement.

Évaluation de la résistance

Le méropénem est efficace contre de nombreuses bactéries résistantes à d'autres antibiotiques. Il est efficace contre certaines bactéries dont les mécanismes de résistance sont connus, p. ex., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *N. gonorrhoeae* ou *M. catarrhalis* qui produisent de la β -lactamase; contre les bactéries *H. influenzae* résistantes à l'ampicilline ou qui produisent des β -lactamases et *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline. Le méropénem possède une excellente efficacité contre certaines souches de staphylocoques et d'entérobactéries et contre *P. aeruginosa* qui expriment des β -lactamases encodées par des chromosomes ou des plasmides. Il n'est pas touché par des souches d'entérobactéries qui produisent des β -lactamases transférables (à médiation plasmidique) qui hydrolysent le ceftazidime, le céfotaxime et d'autres céphalosporines de troisième génération.

Le repiquage en série dans du méropénem n'a pas entraîné la sélection de bactéries *S. aureus* résistantes. Bien que 10 repiquages en série dans du méropénem aient élevé la CMI d'une souche de *K. pneumoniae*, *E. cloacae* et de *S. marcescens*, deux autres études n'ont pas permis de sélectionner d'entérobactéries à MIC élevée au moyen de la mutation ponctuelle.

Des souches mutantes de *P. aeruginosa* sont sélectionnées en laboratoire à une fréquence normale (10^{-6} - 10^{-10}) par l'imipénem ou le méropénem. Une élévation de la CMI se produit en raison de la diminution ou de l'absence d'expression d'une protéine de la membrane externe (pme) de 45 à 48 Kd. Il s'agit d'un mécanisme connu de résistance au carbapénem. Des souches de *P. aeruginosa* sélectionnées durant un traitement à l'imipénem ont présenté les mêmes modifications de la pme; la sensibilité au méropénem était supérieure (MIC 0,5-4 $\mu\text{g/mL}$) à la sensibilité à l'imipénem (8-16 $\mu\text{g/mL}$).

Antibiogrammes

Le tableau 3 présente les résultats d'antibiogrammes standard qui ont été effectués au moyen de techniques de diffusion à l'aide de disques de méropénem de 10 μg . Une simple série de critères de sensibilité du méropénem est recommandée sur la base de la pharmacocinétique et de la corrélation des résultats cliniques et microbiologiques avec le diamètre de la zone et les

concentrations inhibitrices minimales des microorganismes infectieux. La mention «sensible» indique que l'agent pathogène peut probablement être inhibé par des concentrations de méropénem généralement atteintes dans le sang. La mention «moyennement ou modérément sensible» indique que le résultat devrait être considéré comme équivoque et que si les microorganismes ne sont pas complètement sensibles à d'autres médicaments cliniquement utilisables, l'essai doit être répété. À cette classe, est associée une applicabilité clinique possible dans des foyers de l'organisme où le médicament est physiologiquement concentré ou dans des situations où la dose maximale acceptable de médicament peut être utilisée. Cette classe constitue également un tampon qui empêche que des facteurs techniques non contrôlés et peu importants causent des écarts majeurs d'interprétation. La mention «résistant» indique que des concentrations sanguines de méropénem généralement atteintes sont peu susceptibles d'être efficaces et qu'il faudrait envisager un autre traitement.

Les valeurs de CMI obtenues pour le méropénem au moyen de méthodes de dilution normalisées doivent être interprétées selon le tableau 3.

Tableau 3 Critères d'interprétation de la sensibilité au méropénem

Interprétation	Diamètre de la zone (mm)	CMI (µg/mL)
Sensible (S)	≥ 14	≥ 4
Moyennement (M) ou Modérément sensible (MS)	12 – 13	8
Résistant (R)	≥ 11	≥ 16

Les résultats des essais de sensibilité effectués en laboratoire sur des souches tests sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 Sensibilité des souches tests au méropénem

Souches	ATCC	Diamètre de la zone (mm)	CMI (µg/mL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	27853	27 – 33	0,25 - 1
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	NM	2 - 8
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	NM	0,03 - 0,125
<i>Haemophilus influenzae</i> *	49247	20 – 28	0,06 - 0,25
<i>Escherichia coli</i>	25922	28 – 34	0,0008 - 0,03
<i>Bacteroides fragilis</i> **	25285	NM	0,06 - 0,25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> **	29741	NM	0,125 - 0,5
<i>Eubacterium lentum</i> **	43055	NM	0,125 - 0,5

NM Non mentionné

*La variation entre les lots de milieu peut parfois doubler la CMI

**Bactérie anaérobie, méthode de dilution en gélose utilisée pour la CMI

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Le méropénem n'a produit aucun changement important sur le plan biologique dans les essais pharmacologiques généraux suivants.

Essais pharmacologiques *in vitro* sur le système autonome

Les résultats des essais *in vitro* indiquent que le méropénem ne possède pas d'activité histaminergique, acétylcholinergique, alpha-adrénergique ou bêta-adrénergique importante à une concentration de 1×10^{-3} M. Une augmentation du tonus musculaire fundique au repos a été observée chez le rat, indiquant une possibilité d'activité 5-hydroxytryptaminergique.

Essais *in vivo* sur le système sympathique

L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (300 mg/kg) à des chats anesthésiés a entraîné de faibles effets de courte durée sur la membrane nictitante. Ces effets laissent croire qu'une faible activité sympathique pourrait être responsable de la baisse de tension passagère observée.

Essais pharmacologiques sur l'appareil digestif

Aucun effet sur la motilité gastro-intestinale n'a été observé chez la souris à la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (300 mg/kg).

L'administration par voie intraveineuse d'une dose de méropénem (100 mg/kg) à des chiens beagle mâles (avec des sacs Heidenhain) n'a eu aucun effet sur la sécrétion stimulée d'acide gastrique et est par conséquent peu susceptible de causer une hypersécrétion d'acide.

Fonction cardiovasculaire

Une dose intraveineuse unique de méropénem (300 mg/kg) administrée à des chiens beagle mâles conscients n'a entraîné aucun effet significatif sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'ECG (intervalle P-R), le débit cardiaque, la pression veineuse centrale ou la résistance périphérique totale. La force cardiaque a diminué légèrement, mais cet effet a été jugé non significatif sur le plan biologique. Aucun effet secondaire sur le comportement n'a été observé au cours de cette étude.

L'administration d'une dose intraveineuse de 300 mg/kg pendant deux jours consécutifs à des rats spontanément hypertendus n'a entraîné aucun changement significatif de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque le premier jour. Par contre, la deuxième journée, on a observé une chute de la pression artérielle moyenne deux heures après l'administration de la dose, dont l'importance était à la limite du seuil significatif. Cet effet n'a pas été observé plus tard et a été jugé non significatif sur le plan biologique.

Essais pharmacologiques sur la fonction rénale

Chez des rats mâles à jeun ayant reçu une dose orale de charge de sérum physiologique, une dose unique de méropénem administrée par voie intraveineuse (300 mg/kg) n'a entraîné aucune activité diurétique ou natriurétique ni aucun changement significatif sur le plan biologique des taux urinaires de chlorure ou de potassium. Par conséquent, aucune donnée n'indique la présence d'un effet sur la fonction rénale chez le rat.

Toutefois, l'administration prolongée de méropénem a été associée à une augmentation du volume des reins.

Essais pharmacologiques sur le système nerveux central

Le méropénem (dose unique de 300 mg/kg administrée par voie intraveineuse) n'a entraîné aucun changement significatif sur le plan biologique de la fonction du système nerveux central chez les rats et les souris. Il n'a pas modifié la coordination neuro-musculaire, le comportement général ni la température corporelle. Chez les souris, on n'a observé aucun changement significatif du temps de sommeil induit par le barbital sodique ni du courant nécessaire pour provoquer des convulsions toniques des extenseurs.

L'EEG spontané et la réponse d'éveil chez les lapins n'ont pas été modifiés à la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de méropénem (1000 mg/kg). L'imipénem (300 mg/kg) a suscité une réponse chez 4/7 lapins et la céfazoline (dose de 300 ou 1000 mg/kg) a entraîné une réponse chez 1/7 et 6/7 lapins, respectivement.

L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (entre 50 et 400 mg/kg) à des souris n'a entraîné aucune potentialisation significative sur le plan biologique des convulsions induites par le métrazole. Par contre, l'imipénem seul (200 mg/kg) ou administré en association avec la cilastatine (400 mg/kg + 400 mg/kg) a entraîné une potentialisation significative des convulsions ($p < 0,05$).

Homéostasie métabolique

Chez des lapins, l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de méropénem (100 ou 300 mg/kg) n'a causé aucun changement significatif sur le plan biologique du métabolisme du glucose ou du métabolisme lipidique, particulièrement des triglycérides, des phospholipides ou du cholestérol. Une diminution du métabolisme des acides gras libres a été observée chez les animaux qui ont reçu 300 mg/kg, mais elle n'était pas statistiquement significative.

Hémostase

Chez des rats mâles qui ont reçu une dose intraveineuse unique de méropénem (300 mg/kg), on n'a observé aucun effet significatif sur l'agrégation plaquettaire.

Chez des lapins, le méropénem (3×10^{-3} M) n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire en présence d'un supplément d'adénosine diphosphate (ADP) ou de collagène.

Chez des chiens beagle, aucun changement du temps de prothrombine n'a été constaté à la suite de l'administration quotidienne d'une dose de méropénem (21 et 70 mg/kg, par voie intraveineuse pendant 14 jours). Par contre, des changements ont été notés sur le plan des valeurs du temps de céphaline-kaolin aux jours 5 et 14 chez les animaux qui ont reçu une dose de 70 mg/kg. Ces changements étaient faibles et semblables aux variations observées avant l'administration du médicament.

Une dose unique de méropénem (jusqu'à 300 mg/kg) administrée par voie intraveineuse à des lapins n'a entraîné aucune modification du temps de Howell, du temps de prothrombine, du temps de céphaline activé ou du temps de thrombine.

Le méropénem (3×10^{-3} M ou 3×10^{-4} M) n'a pas provoqué l'hémolyse du sang chez le rat.

Fonction respiratoire

Des doses uniques de méropénem (jusqu'à 300 mg/kg, par voie intraveineuse) n'ont eu aucun effet significatif sur la résistance des voies aériennes, la compliance dynamique ou la bronchoconstriction induite par l'histamine chez les cobayes.

Fonction immunitaire

Le méropénem (300 mg/kg, administré par voie intraveineuse pendant huit jours consécutifs) n'a présenté aucune propriété immunosuppressive chez des souris sensibilisées avec l'oxazalone.

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du méropénem est caractéristique de celle des bêta-lactamines parentérales qui se fixent faiblement aux protéines et qui sont principalement excrétées par les reins.

Le méropénem présente une pharmacocinétique bi-exponentielle lorsqu'il est administré par voie intraveineuse chez des volontaires adultes en santé ayant une fonction rénale normale. Une phase de distribution rapide est suivie d'une phase d'élimination finale dont la demi-vie ($t_{1/2}$) est d'environ 1 heure. Le tableau 5 présente les paramètres pharmacocinétiques observés à la suite de l'administration de trois doses de méropénem (voir également la figure 1 à la section ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique).

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des volontaires en santé à la suite d'une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes

Dose (mg)	C _{max} (µg/mL)	Aire sous la courbe ASC _∞ (µg.h/mL)	t _½ (h)	Volume de distribution à l'équilibre V _{éq} (L)	Clairance plasmatique Cl _p (mL/min)	Clairance rénale Cl _r (mL/min/kg)	Récupération urinaire (% dose)
500	22,5 (21)	27,1 (15)	0,97 (13)	20,2 (16)	314 (15)	3,05 (20)	73,0 (12)
1000	48,6 (16)	60,8 (16)	0,96 (14)	18,9 (10)	280 (16)	2,52 (15)	69,0 (6)
2000	115 (20)	153 (15)	1,18 (8)	15,8 (20)	205 (18)	1,73 (12)	65,4 (18)

moyenne (coefficient de variation)

L'aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps du méropénem augmente d'environ 11 fois sur une échelle de doses se situant entre 250 mg et 2 g. Il n'y a aucun changement marqué des paramètres pharmacocinétiques. Toutefois, on note une diminution de la clairance rénale aux doses les plus élevées probablement due à la saturation de la clairance tubulaire. Ces changements des paramètres cinétiques ne sont pas importants chez les adultes en santé.

Aucun changement important de la pharmacocinétique du méropénem n'a été observé à la suite d'une perfusion de 5 minutes, comparativement à la perfusion de 30 minutes. Les concentrations plasmatiques de pointe de méropénem étaient deux fois plus élevées après la perfusion bolus, mais étaient similaires pour les deux modes de perfusion une heure après l'administration.

À la suite de l'administration de doses multiples chez des sujets en santé, on n'a noté aucune accumulation de méropénem ni aucun changement de la pharmacocinétique du méropénem résultant de l'administration répétée (Tableau 6).

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des volontaires en santé à la suite de l'administration de doses multiples (1000 mg) par perfusion intraveineuse*

Jour	C_{max} (µg/mL)	Aire sous la courbe ASC_∞ (µg.h/mL)	t_{1/2} (h)	Clairance plasmatique Cl_p (mL/min)	Récupération urinaire (% dose)
1	42,4 (13)	71,6 (15)	0,96 (9)	227 (14)	59,4 (6)
4	34,1 (57)	60,4 (25)	0,48 (23)	293 (29)	62,6 (21)
7	40,5 (14)	61,3 (17)	1,11 (32)	279 (17)	53,2 (19)

moyenne (coefficient de variation)

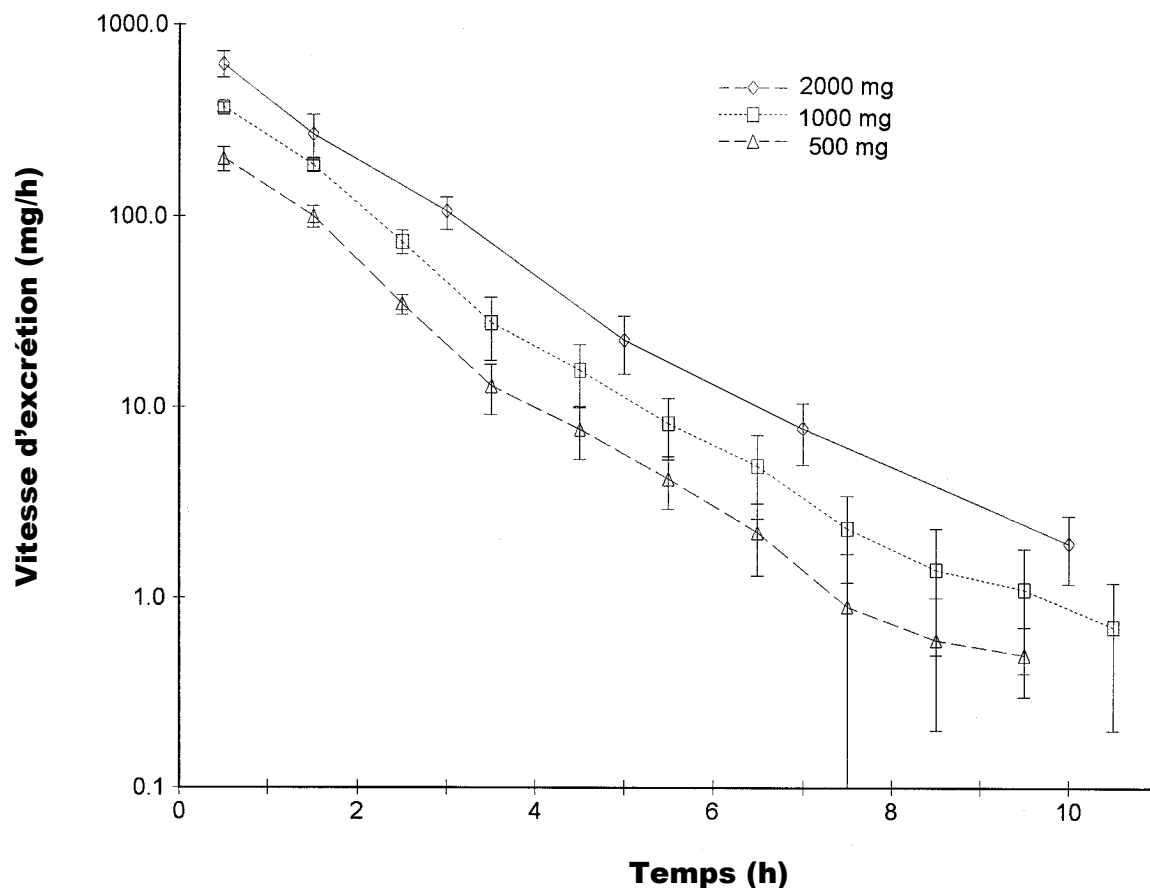
*25 perfusions de 60 min à intervalles de 6 h pendant 7 jours

Métabolisme et excrétion

Le méropénem est principalement éliminé par excrétion rénale, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Des études *in vitro* ont montré que le méropénem est stable en présence de déshydropeptidase rénale humaine. Ces résultats sont corroborés par le fait que l'excrétion urinaire du méropénem correspond généralement à 60 - 70 % de la dose administrée. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'administrer un inhibiteur de la déshydropeptidase-1 conjointement avec le méropénem (Fig. 2).

Figure 2 Profil d'excrétion urinaire du méropénem (moyenne \pm écart type) à la suite d'une perfusion intraveineuse



Le taux de fixation du méropénem aux protéines plasmatiques est faible (environ 2 %). Par conséquent, le débit de filtration rénale devrait être à peu près équivalent au débit de filtration glomérulaire (DFG). Cependant, les valeurs de clairance rénale sont généralement supérieures à la valeur mesurée ou calculée du DFG. Cette différence résulte de la sécrétion tubulaire active du méropénem.

L'hydrolyse de la liaison β -lactame peut se produire chimiquement en solution ou biologiquement sous l'influence des enzymes. La réduction de la clairance non rénale du méropénem qui a lieu lorsque la fonction rénale diminue laisse croire que le rein peut être un site de métabolisme. Cette tendance vers la réduction de la clairance non rénale du méropénem observée lorsque le méropénem est administré conjointement avec du probénécide indique que le tube proximal peut jouer un rôle dans le métabolisme du méropénem.

Le seul métabolite connu du méropénem est le ICI 213,689, lequel est produit par hydrolyse de la liaison β -lactame et est bactériologiquement inactif. Chez des sujets en santé, la demi-vie d'élimination apparente du ICI 213,689 était plus longue que celle du méropénem, soit environ 2,3 heures (échelle de 1,8 à 2,8 heures). L'aire sous la courbe pour l'ICI 213,689 était environ dix

fois plus petite que celle pour le méropénem, ce qui indique que l'exposition au métabolite en circulation est peu importante chez des sujets dont la fonction rénale est normale.

L'administration conjointe de probénécide et de méropénem n'a pas modifié la demi-vie urinaire du ICI 213,689. L'exposition au ICI 213,689 ne semble pas être modifiée à la suite de l'administration répétée de méropénem, et il n'y a aucun changement majeur de l'excrétion du ICI 213,689 consécutivement à l'administration répétée de méropénem chez des personnes dont la fonction rénale est normale.

Le métabolisme et l'excrétion du méropénem ont été étudiés grâce à l'administration de méropénem marqué au [¹⁴C]. La radioactivité a été très rapidement excrétée, puisque 95,4 % de la dose a été récupérée dans l'urine 8 heures après l'administration. Cette excrétion rapide corrobore l'absence d'accumulation qui a été observée à la suite de l'administration de doses multiples. Au total, 99,0 % de la dose a été récupérée dans l'urine et 2,1 % dans les selles.

Des doses multiples de méropénem administrées à des volontaires normaux ont entraîné une augmentation ou une diminution de la flore fécale, ou n'ont entraîné aucun changement, selon le micro-organisme. Les modifications observées étaient peu importantes et sont disparues après l'interruption de l'administration de méropénem. Le méropénem est présent dans la bile à des concentrations allant jusqu'à 25 µg/mL. Cette excrétion biliaire d'une faible proportion de la dose sous forme d'antibiotique actif pourrait être responsable à la fois de la faible perturbation de la flore fécale et de la récupération fécale de composé radioactif.

Facteurs modifiant la pharmacocinétique

Âge (nourrissons et enfants)

La pharmacocinétique du méropénem chez les nourrissons et les enfants est semblable à celle observée chez les adultes, à l'exception de la demi-vie de 1,75 heure qui est presque deux fois plus élevée dans le groupe d'âge le plus jeune (3 à 5 mois). La prolongation de la demi-vie et l'augmentation du volume de distribution du méropénem chez les sujets plus jeunes sont compatibles avec la diminution de la fonction rénale et l'augmentation du volume de liquide extracellulaire chez les nourrissons de cet âge. Un intervalle de 8 heures entre les doses est considéré comme acceptable, même chez les nourrissons de 3 à 5 mois (Tableau 7).

En général, il est approprié d'établir les doses de méropénem en fonction du poids chez les nourrissons et les enfants. Des doses de 10, 20 et 40 mg/kg chez les nourrissons et les enfants entraînent des concentrations plasmatiques de pointe et des valeurs de l'aire sous la courbe semblables à celles qui sont observées chez des volontaires adultes en santé ayant reçu des doses de 500 mg, 1 g et 2 g respectivement.

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez les enfants

Âge	Dose (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	ASC _∞ (µg.h/mL)	t _{1/2} (h)	Volume de distribution (V _{éq})* (L/kg)	Clairance plasmatique (Cl _p)* (mL/min/ kg)	Récupération urinaire (% dose)
3-5 mois	10	26,3 (18)	38,8 (30)	1,4 (31)	0,401 (10)	4,6 (35)	64,9 (15)
	20	53,4 (33)	90,0 (29)	1,7 (30)	0,449 (12)	4,0 (30)	37,5 aucun CV %
	40	125 (48)	228 (80)	2,3 (59)	0,480 (24)	4,3 (8)	21,6 aucun CV %
6-23 mois	10	28,8 (33)	34,9 (56)	1,1 (49)	0,358 (33)	5,7 (37)	62,8 (31)
	20	64,0 (25)	75,0 (24)	1,3 (37)	0,356 (29)	4,3 (34)	47,4 (29)
	40	84,9 (21)	122 (27)	1,5 (35)	0,524 (18)	5,8 (26)	39,6 (62)
2-5 ans	10	29,2 (28)	33,1 (24)	1,1 (35)	0,353 (23)	5,3 (29)	54,5 (24)
	20	51,6 (18)	60,6 (22)	1,0 (4)	0,375 (16)	5,8 (24)	55,3 (16)
	40	79,0 (18)	91,9 (27)	1,1 (47)	0,501 (31)	7,7 (28)	52,6 (32)
6-12 ans	10	32,1 (40)	35,3 (50)	0,9 (30)	0,314 (23)	5,7 (39)	67,2 (7)
	20	58,6 (29)	64,4 (38)	0,8 (43)	0,315 (22)	6,3 (42)	60,4 (10)
	40	79,7 (7)	93,0 (19)	1,0 (24)	0,414 (16)	6,4 (8)	50,3 (12)

moyenne (coefficient de variation - CV)

* V_{éq}, Cl_p, valeurs normalisées en fonction du poids corporel

Âge (personnes âgées)

Chez les personnes âgées, on observe des changements sur le plan de la pharmacocinétique du méropénem et du métabolite ICI 213,689 qui traduisent l'insuffisance de la fonction rénale associée à l'âge (Tableau 8). Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie selon l'état de la fonction rénale.

Tableau 8 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre des patients âgés en santé et des patients plus jeunes en santé (perfusion de 500 mg sur 30 min)*

Patients (âge, ans)	Clairance de la créatinine (mL/min)	DFG* (mL/min)	C _{max} (µg/mL)	ASC _∞ (µg.h/mL)	t _{1/2} (h)	Volume de distribution à l'équilibre (L)	Récupération urinaire (% dose)	Clairance rénale Cl _r (mL/min/kg)
Jeunes (10)	120 (7)	99 (15)	35,6 (17)	39,5 (12)	0,81 (20)	13,8	68,2 (12)	2,18 (20-35) (20)
Âgés (65-80)	68 (17)	72 (17)	37,0 (17)	58,3 (17)	1,29 (14)	14,5 (17)	67,3 (7)	1,51 (11)

moyenne (coefficient de variation)

*débit de filtration glomérulaire

Insuffisance rénale

Le méropénem est principalement excrété par les reins et des changements de la fonction rénale ont une influence sur la pharmacocinétique du méropénem.

La réduction de la clairance du méropénem correspond bien à celle de la clairance de la créatinine et ce résultat est uniforme dans l'ensemble des études. Même chez des sujets qui présentent une insuffisance rénale, il n'y a aucun changement de la pharmacocinétique du méropénem consécutivement à la prise de doses multiples, lorsque les doses sont établies de manière appropriée. Des doses répétées entraînent une accumulation du métabolite. Toutefois, l'importance clinique de cette observation n'a pas été établie. La réduction physiologique de la fonction rénale en raison de l'âge et l'insuffisance rénale consécutive à une maladie entraînent un effet similaire sur la clairance du méropénem (Tableau 9).

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques du méropénem chez des patients qui présentent une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose (g)	Intervalle entre les doses (h)	C _{max} (µg/mL)	ASC _∞ (µg.h/mL)	t _{1/2} (h)	Clairance rénale Cl _r (mL/min/kg)	Récupération urinaire (% dose)
<u>Jour 1</u>							
51-70	1	8	60,9 (25)	115 (21)	1,59(26)	1,05 (29)	58,1 (18)
26-50	1	12	75,9 (22)	207 (27)	2,12(29)	0,53 (62)	55,1 (36)
10-25	0,5	12	32,0 (34)	143 (17)	4,61(33)	0,20 (33)	32,1 (52)
0	0,5	24	41,0 (28)	320 (30)	6,56(16)		
<u>Jour 4</u>							
51-70	1	8	60,0 (31)	115 (23)	1,45(23)	0,69 (81)	nd
26-50	1	12	90,6 (32)	229 (31)	2,33(27)	0,37 (36)	nd
10-25	0,5	12	40,6 (25)	188 (34)	4,87(30)	0,19 (41)	nd
0	0,5	24	50,7 (38)	306 (26)	7,04(54)		

moyenne (coefficient de variation); nd : non déterminé

Concentrations tissulaires

Le méropénem pénètre dans les tissus en concentrations suffisantes pour les traiter contre la plupart des agents pathogènes courants aux principaux foyers d'infection.

Tableau 10 Concentrations de méropénem dans certains tissus ou liquides organiques (plus hautes concentrations observées)

Tissu	Dose (g)	Nombre d'échantillons	Moyenne [$\mu\text{g/mL}$ ou $\mu\text{g/(g)}$]*	Échelle [$\mu\text{g/mL}$ ou $\mu\text{g/(g)}$]
Endomètre	0,5	7	4,2	1,7 - 10,2
Myomètre	0,5	15	3,8	0,4 - 8,1
Ovaire	0,5	8	2,8	0,8 - 4,8
Col	0,5	2	7,0	5,4 - 8,5
Trompes de Fallope	0,5	9	1,7	0,3 - 3,4
Peau	0,5	22	3,3	0,5 - 12,6
Peau	1,0	10	5,3	1,3 - 16,7
Côlon	1,0	2	2,6	2,5 - 2,7
Bile	1,0	7	14,6 (3 h)	4,0 - 25,7
Vésicule biliaire	1,0	1	-	3,9
Liquide interstitiel	1,0	5	26,3	20,9 - 37,4
Liquide péritonéal	1,0	9	30,2	7,4 - 54,6
Poumon	1,0	2	4,8 (2 h)	1,4 - 8,2
Muqueuse bronchique	1,0	7	4,5	1,3 - 11,1
Muscle	1,0	2	6,1 (2 h)	5,3 - 6,9
Fascia	1,0	9	8,8	1,5 - 20,0
Valvules cardiaques	1,0	7	9,7	6,4 - 12,1
Myocarde	1,0	10	15,5	5,2 - 25,5
LCR (enflammé)	20 mg/kg**	8	1,1 (2 h)	0,2 - 2,8
	40 mg/kg***	5	3,3 (3 h)	0,9 - 6,5
LCR (non enflammé)	1,0	4	0,2 (2 h)	0,1 - 0,3

* après 1 heure à moins d'indication contraire moyenne (coefficient de variation)

** enfants de 5 mois à 8 ans

*** enfants de 1 mois à 15 ans

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg IV)	Intervalle de confiance à 95 %
Souris	M	2650	2190 - 3210
Souris	F	2950	2460 - 3540
Rat	M	2850	2550 - 3190
Rat	F	3200	2670 - 3840
Lapin	F	> 400	
Chien	M/F	environ 2000	

Toxicité à court terme

Des groupes de six rats Alpk:APfSD (dérivés de Wistar) mâles et femelles ont reçu une dose de 250 mg/kg/jour de méropénem par voie intraveineuse pendant 28 jours. Aucun effet important n'a été observé sur le gain de poids, la consommation de nourriture, l'hématologie, la chimie du sang et la pathologie associée au médicament. On a administré à des groupes de 12 rats Alpk:APfSD mâles et femelles des doses de méropénem de 120, 240 et 1000 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant trois mois. Dans le groupe ayant reçu une dose de 1000 mg/kg/jour, on a observé une réduction du poids corporel, des modifications dégénératives réversibles minimales des reins ainsi qu'une augmentation du poids relatif des surrénales. Des groupes de chiens beagle (trois mâles et trois femelles) ont reçu des doses de méropénem de 120, 240 et 500 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant trois mois. À 500 mg/kg/jour, on a observé une faible réduction des indices érythrocytaires associée à une légère augmentation de la fragilité osmotique des globules rouges en l'absence d'effets sur la déformabilité. Ces effets n'ont pas été associés à des changements morphologiques. Des augmentations de la phosphatase alcaline plasmatique, des triglycérides et du poids relatif des reins se sont produites à 240 et 500 mg/kg/jour.

Toxicité à long terme

Des groupes de rats Alpk:APfSD (24 mâles et 24 femelles) ont reçu des doses de méropénem de 60, 240 et 1000 mg/kg/jour pendant six mois. Pour toutes les doses, on a observé une diminution du poids des ovaires et une augmentation du poids des surrénales, du cæcum et de la rate ainsi qu'une augmentation de l'ALT. À 1000 mg/kg par jour, on a pu faire des observations cliniques et on a noté une diminution de l'AST. À ces changements étaient associées des modifications de l'activité immunitaire ou de l'état de la flore microbienne des animaux résultant de l'activité antibiotique du méropénem ainsi que des lésions et de l'inflammation tissulaires consécutives à l'administration répétée du médicament par voie intraveineuse pendant une période de six mois. On a administré à des groupes de trois ou quatre chiens beagle des doses de méropénem de 1, 20, 60, 240 ou 500 mg/kg/jour pendant six mois. Des augmentations de la phosphatase alcaline sérique et du poids du foie se sont produites aux doses supérieures à 20 mg/kg/jour. Cependant, on n'a observé aucune modification pathologique ni aucune anomalie fonctionnelle.

Toxicité pour la reproduction

Études de fertilité

Quatre groupes de rats Alpk:APfSD (22 mâles et 22 femelles) ont reçu des doses de méropénem de 0, 240, 500 ou 1000 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Les mâles ont été exposés au médicament pendant 11 semaines avant la période d'accouplement et tout au long de celle-ci. Quant aux femelles, elles ont été exposées pendant deux semaines avant la période d'accouplement, tout au long de celle-ci et jusqu'au huitième jour de la gestation. Aucun effet sur l'accouplement, la gestation ou la viabilité des fœtus n'a été observé.

Les femelles gravides qui ont reçu une dose de 300 mg/kg/jour pendant deux jours consécutifs ont présenté une augmentation de poids normale sans indication de cytologie vaginale ou de saignement anormaux. La fertilité des rats n'a pas été modifiée. Un fœtus est décédé sur un total de 55, ce qui laisse croire que le médicament n'a eu aucun effet abortif. Chez des mâles à qui on a administré le médicament pendant quatre jours, on n'a observé aucune modification significative du poids des vésicules séminales au cours de l'autopsie effectuée le cinquième jour.

Études tératologiques

Quatre groupes de 36 rates Alpk:APfSD accouplées ont reçu des doses de méropénem de 0, 240, 500 ou 750 mg/kg/jour par voie intraveineuse du 6^e au 17^e jour de la gestation. Le 20^e jour de la gestation, 24 de ces rates ont été tuées. On a laissé toutes les autres rates mettre bas et élever leurs petits jusqu'au 21^e jour après la naissance. On n'a observé aucune indication d'embryotoxicité ou de tératogénicité ni aucun effet sur la capacité fonctionnelle des animaux de génération F₁.

Le potentiel tératogénique du méropénem chez le lapin n'a pas pu être évalué à cause d'une diarrhée grave. Par conséquent, on a utilisé le macaque de Buffon pour effectuer ces études. Quatre groupes de 12 à 16 guenons ont reçu des doses de méropénem de 0, 120, 240 ou 360 mg/kg/jour par voie intraveineuse du 20^e au 50^e jour après l'accouplement. Une malformation squelettique observée chez un fœtus d'une mère ayant reçu une dose de 360 mg/kg, se rapportant à la soudure proximale des première et deuxième côtes gauches, a été considérée comme fortuite. On n'a noté aucune indication de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Le méropénem traverse la barrière placentaire.

Études périnatales et postnatales

Quatre groupes de 22 rates accouplées ont reçu des doses de méropénem de 0, 240, 500 ou 1000 mg/kg/jour par voie intraveineuse du 17^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation. On a laissé toutes les rates mettre bas et élever leurs petits jusqu'au 21^e jour après la naissance. Le 35^e jour après la naissance, 22 petits (mâles et femelles) ont été choisis dans chaque groupe pour un croisement F₁. Le contenu utérin de toutes les femelles F₁ a été examiné le 20^e jour de la gestation. On a noté une réduction de la consommation de nourriture durant la gestation de toutes les femelles F₀ de tous les groupes posologiques ainsi qu'une augmentation du gain pondéral durant la lactation seulement chez les femelles F₀ ayant reçu des doses de 500 et 1000 mg/kg/jour. On a également observé une réduction du poids corporel durant la maturation

des femelles F₁ issues des femelles du groupe ayant reçu une dose de 1000 mg/kg/jour. Par contre, on n'a observé aucun effet sur le succès de la gestation, de la parturition ou de la lactation des femelles F₀ ou sur le comportement de survie ou la performance de reproduction de la génération F₁.

Études de mutagénicité

On n'a observé aucune indication de mutagénicité dans aucun des cinq essais effectués : mutation inverse et fréquence de mutation induite chez *S. typhimurium* et *E. coli*, mutation génique dans des cellules cultivées de mammifère, essai cytogénétique *in vitro* et test du micronoyau chez les souris. Tous les essais *in vitro* ont été effectués en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique (S-9). Tous les essais ont porté sur les doses les plus élevées possibles établies d'après des essais préliminaires, à l'exception du test du micronoyau qui a été réalisé avec des doses allant jusqu'à une dose létale déterminée au cours d'études de toxicité aiguë (jusqu'à 2500 mg/kg, par voie intraveineuse).

Immunogénicité et allergénicité

Le pouvoir immunisant et allergisant est une caractéristique des bêta-lactamines. Des essais d'immunogénicité ont montré que le méropénem n'entraîne pas la production d'anticorps IgE inducteurs d'anaphylaxie bien que la production d'anticorps IgG ait été forcée par l'administration concomitante d'adjuvant complet de Freund. On observe une uniformité de la production d'anticorps IgG dans ces conditions dans des études effectuées chez les lapins et les cobayes. L'absence de réponse dans l'épreuve d'anaphylaxie cutanée passive chez le cobaye peut résulter de la différence du régime d'induction utilisé. L'induction d'IgG par le méropénem et la réactivité croisée (dans des études portant sur des conjugués protéiniques synthétiques) sont semblables à celles qui sont observées avec les autres antibiotiques. Le méropénem a un pouvoir allergisant faible et n'a entraîné aucune sensibilisation par contact.

Puisque les produits de décomposition de certains antibiotiques ont un potentiel immunogénique, des formulations «non fraîches» (24 heures en solution à 25 °C) de méropénem reconstituées avec de l'eau ont fait l'objet d'essais. Comme pour le méropénem fraîchement préparé, on a observé une production d'anticorps IgG dans l'épreuve d'hémagglutination passive, et on n'a noté aucune réaction dans le cadre des épreuves d'anaphylaxie générale active ou d'anaphylaxie cutanée passive.

Néphrotoxicité

Le méropénem n'a causé aucune nécrose tubulaire dans des essais de toxicité aiguë chez le lapin ou dans des études de six mois effectuées chez le rat et le chien, ou à la suite de l'administration conjointe de furosémide/glycérol chez le rat. Chez les macaques de Buffon ayant reçu une dose de 500 mg/kg, on a observé une accumulation de graisses de faible à modérée ainsi qu'une faible nécrose tubulaire, mais on n'a noté aucune modification histologique à une dose de méropénem de 180 mg/kg.

BIBLIOGRAPHIE

Généralités

Chanal C, Sirot D, Chanal M, Cluzel M, Sirot J, Cluzel R. Comparative *in-vitro* activity of meropenem against clinical isolates including *Enterobacteriaceae* with expanded-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):133-141.

Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, Shimomura M, Kakuta S. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; vol. 37:229-233.

Clarke AM, Zemcov SJV. *In-vitro* activity of meropenem against clinical isolates obtained in Canada. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 23(Suppl A):47-56.

Condon RE, Walker AP, Sirinek KR, White PW, Fabian TC, Nichols RL, Wilson SE. Meropenem versus tobramycin plus clindamycin for treatment of intraabdominal infections: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Inf Dis*, 1995, vol. 21:544-550.

Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Inf Dis*, 1995, vol. 21:86-92.

Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):1-17.

Edwards JR, Turner PJ, Wannop C, Withnell ES, Grindey AJ, Nairn K. *In-vitro* antimicrobial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, vol. 33:215-222.

Edwards JR, Williams S, Nairn K. Therapeutic activity of meropenem in experimental infections. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):279-285.

Ferrara A, Grassi G, Grassi FA, Piccioni PD, Gialdroni Grassi G. Bactericidal activity of meropenem and interactions with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):239-250.

Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Trujillano I, Sanchez de San Lorenzo A. Meropenem *in-vitro* activity and kinetics of activity against organisms of the *Bacteroides fragilis* group. *J Antimicrob Chemother*, 1991, vol. 27:599-606.

Geroulanos SJ. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):191-205.

Granai F, Smart HL, Triger DR. A study of the penetration of meropenem into bile using endoscopic retrograde cholangiography. *J Antimicrob Chemother*, 1992, vol. 29:711-718.

Hamacher J, Vogel F, Lichey J, Kohl FV, Diwok K, Wendel H, Lode H. Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalised patients - a comparison of meropenem and imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):121-133.

Huizinga WKJ, Warren BL, Baker LW, Valleur P, Pezet, Hoogkamp-korstanjep JAA, Karran SJ. Antibiotic monotherapy with meropenem in the surgical management of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):179-189.

Jones RN, Aldridge KE, Allen SD, Barry AL, Fuchs PC, Gerlach EH, Pfaller MA. Multicenter *in-vitro* evaluation of SM-7338, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, vol. 33:562-565.

Jorgensen JH, Maher LA, Howell AW. Activity of a new carbapenem antibiotic, meropenem, against *Haemophilus influenzae* strains with β -lactamase and non-enzyme-mediated resistance to ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, vol. 35:600-602.

Jorgensen JH, Maher LA, Howell AW. Comparative activity of meropenem and other contemporary antibiotics against antibiotic resistant or infrequently encountered Gram negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, vol. 35:2410-2414.

Kanellakopoulou K, Giamarellou H, Papadothomakos P, Tsipras H, Chloroyiannis J, Theakou R, Sfikakis P. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1993, vol. 12 :449-453.

Kayser FH, Morenzoni G, Strassle A, Hadorn K. Activity of meropenem against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):101-112.

Labia R, Morand A, Tiwari K, Sirot D, Chanal C. Interactions of meropenem with β -lactamases, including new enzymes with extended-spectrum activity against third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):219-223.

Moellering RC, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):1-7.

Mouton YJ, Beuscart. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):145-156.

Mouton JW, Michel MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother*, 1991, vol. 28:911-918.

Nadler H, Pitkin DH, Sheikh W. The postantibiotic effect of meropenem and imipenem on selected bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):225-231.

Nichols RL, Smith JW, Geckler RW, Wilson SE. Meropenem Versus Imipenem/Cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *Southern Med J*, 1995, vol. 88:397-404.

Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36 (Suppl A):207-223.

Odenholt-Tornqvist, I. Studies on the postantibiotic sub-MIC effect of meropenem. *J Antimicrob Chemother*, 1993, vol. 31:881-892.

Powell M, Seetulsingh P, Williams JD. *In-vitro* susceptibility of Haemophilus influenzae to meropenem compared with imipenem, five other β -lactams, chloramphenicol and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):175-181.

Romanelli G, Cravarezza P, Ragni G, Franchino L. Meropenem IV in lower respiratory tract infections: a multicenter study. *Farmacia & Terapia*, 1995, vol. 12:1-9.

Sanders CC, Sanders Jr WE, Thompson KS, Iaconis JP. Meropenem: activity against resistant Gram-negative bacteria and interactions with β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):187-196.

Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):85-97.

Sentochnik DE, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering Jr RC. Comparative *in-vitro* activity of SM-7338, a new carbapenem antimicrobial agent. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, vol. 33:1232-1235.

Solberg CO, Sjursten H. Safety and efficacy of meropenem in patients with *septicaemia*: a randomised comparison with ceftazidime, alone or combined with amikacin. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):157-166.

Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs*, 1995, vol. 50:73-101.

Yourassowsky E, Van der Linden MP, Lismont MJ, Crokaert F. Bactericidal activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*, 1989, vol. 24(Suppl A):169-174.

Yourassowsky E, Van der Linden MP, Crokaert F. Antibacterial effect of meropenem and imipenem on *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemother*, 1990, vol. 26:185-192.

Pédiatrie

Klugman KP, Dagan R. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents and Chemother*, 1995:1140-1146.

Parker EM, Hutchison M, Blumer JL. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):63-71.

Schuler D. Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children; randomized comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin. *J Antimicrob Chemother*, 1995, vol. 36(Suppl A):99-108.