MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

INVANZ®

ertapénem pour injection

poudre pour solution, 1 g d'ertapénem par flacon (sous forme d'ertapénem sodique)

Pour administration intraveineuse ou intramusculaire

Antibiotique

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :
2003-05-12

Date de révision :
2022-06-03

Numéro de contrôle de la présentation : 260091

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	2020-12

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.3 Reconstitution 9

4.4 Administration 11

4.5 Dose omise 11

5 SURDOSAGE 11

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 11

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 12

7.1 Populations particulières 14

7.1.1 Femmes enceintes 14

7.1.2 Femmes qui allaitent 15

7.1.3 Enfants 15

7.1.4 Personnes âgées 15

8 EFFETS INDÉSIRABLES 15

8.1 Aperçu des effets indésirables 15

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 16

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 17

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 17

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants 19

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives 20
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 22
9.3 Interactions médicament-comportement 22
9.4 Interactions médicament-médicament 22
9.5 Interactions médicament-aliment 23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 23
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 23
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 23
10.1 Mode d'action 23
10.2 Pharmacodynamie 24
10.3 Pharmacocinétique 24
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 35
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 35
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 36
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 36
14 ÉTUDES CLINIQUES 37
14.1 Essais cliniques par indication 37
Adultes 37
Infections intra-abdominales compliquées 37
Infections compliquées de la peau et des structures cutanées 38
Infections du pied diabétique 39
Pneumonie extra-hospitalière 40
Infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite 41
Infections pelviennes aiguës, y compris l'endomyométrite du post-partum, l'avortement septique et les infections gynécologiques postopératoires 42
Prophylaxie de l'infection du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente 43
Enfants 45
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 46
15 MICROBIOLOGIE 47
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 57
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 70

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Traitement

INVANZ® (ertapénem sodique) est indiqué pour le traitement des infections modérées ou graves suivantes causées par les souches sensibles des micro-organismes énumérés ci-dessous (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- **Infections intra-abdominales compliquées** causées par *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis* ou *Bacteroides thetaiotaomicron*.

- **Infections compliquées de la peau et des structures cutanées** causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* et *Peptostreptococcus* spp, et infections du pied diabétique causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement) et *Peptostreptococcus* spp. INVANZ® n'a pas été évalué dans les cas d'infection du pied diabétique accompagnée d'une ostéomyélite ou d'une ischémie grave (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

- **Pneumonies extra-hospitalières** causées par *Streptococcus pneumoniae* (souches sensibles à la pénicilline seulement), *Haemophilus influenzae* (souches non productrices de bêta-lactamases seulement) ou *Moraxella catarrhalis*.

- **Infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite**, causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Proteus mirabilis*.

- **Infections pelviennes aiguës, y compris l'endomyométrite du post-partum, l'avortement septique et les infections gynécologiques postopératoires**, causées par *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolytica* ou *Prevotella* spp.

Prévention

INVANZ® est indiqué chez les adultes pour la prophylaxie de l'infection du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente.

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité d'INVANZ® et des autres médicaments antibactériens, INVANZ® doit être utilisé uniquement pour traiter ou prévenir les infections pour lesquelles il est démontré ou fortement présumé que des bactéries sensibles en sont la cause. Lorsque des renseignements concernant les cultures et la sensibilité sont disponibles, il faut en tenir compte pour choisir ou modifier un traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les profils locaux d'épidémiologie et de sensibilité peuvent contribuer au choix empirique du traitement.

On doit prélever des échantillons appropriés en vue des tests bactériologiques permettant d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables de l'infection et de déterminer leur sensibilité

à l'ertapénem. On peut instaurer un traitement initial empirique au moyen d'INVANZ® dans les cas d'infection bactérienne, y compris les infections mixtes, en attendant les résultats des tests bactériologiques. Le traitement antimicrobien doit ensuite être ajusté selon les résultats de ces tests.

1.1 Enfants

Enfants (3 mois à 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'INVANZ® chez les enfants de 3 mois à 17 ans sont corroborées par les données d'études adéquates et bien contrôlées auprès d'adultes, par les données pharmacocinétiques chez les enfants et par d'autres données issues d'études contrôlées par un médicament comparateur auprès d'enfants de 3 mois à 17 ans présentant les infections suivantes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants et 14 ÉTUDES CLINIQUES, Enfants) :

- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections compliquées de la peau et des structures cutanées
- Pneumonies extra-hospitalières
- Infections urinaires compliquées
- Infections pelviennes aiguës

L'utilisation d'INVANZ® pour le traitement de la méningite chez les enfants n'est pas recommandée, car on ne dispose pas de données suffisantes concernant la pénétration de cet antibiotique dans le liquide céphalorachidien.

Enfants (< 3 mois) : L'utilisation d'INVANZ® chez les nourrissons de moins de 3 mois n'est pas recommandée, car on ne dispose d'aucune donnée concernant ce groupe d'âge. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études cliniques, l'efficacité et l'innocuité d'INVANZ® chez les personnes âgées (≥ 65 ans) ont été comparables à celles observées chez les sujets plus jeunes (< 65 ans).

Comme INVANZ® est excrété en grande partie par les reins, le risque de toxicité reliée à ce médicament peut être plus élevé chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, on doit user de prudence dans le choix de la posologie chez ces patients et il peut être utile de surveiller la fonction rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2 CONTRE-INDICATIONS

INVANZ® (ertapénem sodique) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, à un composant du contenant, à tout autre produit de la même famille, ainsi que chez les patients ayant déjà présenté une réaction anaphylactique aux bêta-lactamines. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

Comme INVANZ® pour injection intramusculaire (IM) est reconstitué dans du chlorhydrate de lidocaïne, l'administration par voie IM est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux

anesthésiques locaux de type amide et chez les patients présentant un bloc cardiaque ou un état de choc grave (consulter la monographie du chlorhydrate de lidocaïne).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- DES RÉACTIONS GRAVES, ET MÊME POTENTIELLEMENT FATALES À L'OCCASION, D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLAXIE) AINSI QUE D'AUTRES RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES ONT ÉTÉ RAPPORTÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT DES BÊTA-LACTAMINES, INCLUANT INVANZ® (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

- Des convulsions et d'autres réactions défavorables du système nerveux central (SNC) ont été rapportées au cours du traitement au moyen d'INVANZ®. Dans la plupart des cas, les patients présentaient des troubles du SNC (p. ex., des lésions cérébrales ou des antécédents de convulsions) ou un dysfonctionnement rénal, ou les deux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Rénal et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

- Des cas rapportés dans la littérature ont montré que l'administration de carbapénems, y compris l'ertapénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des taux sériques d'acide valproïque. Par conséquent, les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction, et augmenter ainsi le risque de crises d'épilepsie perthérapeutiques. Dans certains cas, l'administration conjointe d'ertapénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. Il est possible que l'augmentation de la dose d'acide valproïque ou de divalproex sodique soit insuffisante pour contrer cette interaction.

- L'administration conjointe d'ertapénem et d'acide valproïque/divalproex sodique est habituellement déconseillée. Des antibactériens autres que des carbapénems doivent être envisagés pour traiter les infections chez les patients dont les convulsions sont bien maîtrisées au moyen de l'acide valproïque ou du divalproex sodique. Si l'administration d'INVANZ® est nécessaire, l'ajout d'un autre anticonvulsivant doit être envisagé (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'INVANZ® (ertapénem sodique) chez les patients de 13 ans et plus est de 1 gramme (g) une fois par jour. La dose recommandée d'INVANZ® chez les enfants de 3 mois à 12 ans est de 15 mg/kg 2 fois par jour (ne pas dépasser 1 g/jour).

Le tableau 1 présente des directives concernant le traitement avec INVANZ®.

Tableau 1 – Directives concernant le traitement quotidien – Adultes et enfants dont la fonction rénale est normale*

Infections†	Patients de 13 ans et plus	Patients de 3 mois à 12 ans	Durée totale recommandée du traitement antimicrobien
Infections intra-abdominales compliquées	1 g/jour	15 mg/kg/dose (dose maximale de 500 mg) 2 fois par jour§	5 à 14 jours
Infections compliquées de la peau et des structures cutanées	1 g/jour	15 mg/kg/dose (dose maximale de 500 mg) 2 fois par jour§	7 à 14 jours
Infections du pied diabétique	1 g/jour (patients ≥ 18 ans seulement)	Sans objet	5 à 28 jours‡
Pneumonies extra-hospitalières	1 g/jour	15 mg/kg/dose (dose maximale de 500 mg) 2 fois par jour§	10 à 14 jours‡
Infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite	1 g/jour	15 mg/kg/dose (dose maximale de 500 mg) 2 fois par jour§	10 à 14 jours‡
Infections pelviennes aiguës, y compris l'endomyométrite du post-partum, l'avortement septique et les infections gynécologiques postopératoires	1 g/jour	15 mg/kg/dose (dose maximale de 500 mg) 2 fois par jour§	3 à 10 jours

* Une fonction rénale normale est définie par une clairance de la créatinine (C_{cr}) > 90 mL/min/1,73 m^2.
† Infections causées par les bactéries pathogènes indiquées (voir 1 INDICATIONS).
‡ La durée totale comprend la poursuite éventuelle de l'antibiothérapie initiale au moyen d'un traitement approprié par voie orale après une amélioration avérée de l'état clinique du patient.
§ Ne pas dépasser 1 g/jour.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

INVANZ® peut être utilisé pour le traitement des infections chez les adultes présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire lorsque la C_{cr} est > 30 mL/min/1,73 m^2 ou > 0,5 mL/s/1,73 m^2 (système international d'unités [SI]). Chez les adultes présentant une insuffisance rénale grave (C_{cr} ≤ 30 mL/min/1,73 m^2 ou ≤ 0,5 mL/s/1,73 m^2 [SI]) ou au stade terminal chez les patients hémodialysés (C_{cr} ≤ 10 mL/min/1,73 m^2 ou ≤ 0,17 mL/s/1,73 m^2 [SI]), la **dose doit être réduite à 500 mg par jour**. On ne dispose d'aucune donnée concernant les enfants présentant une insuffisance rénale. Les recommandations concernant la réduction de la dose sont issues d'une modélisation pharmacocinétique des données recueillies dans une étude clinique sur l'innocuité et la pharmacocinétique chez des adultes atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (y compris les sujets ayant une C_{cr} < 30 mL/min/1,73 m^2 ou < 0,5 mL/s/1,73 m^2 [SI]) ayant reçu une dose unique de 1 g d'ertapénem par voie IV (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale). L'efficacité de la dose réduite recommandée (500 mg) chez les adultes présentant une insuffisance rénale grave ou au stade terminal n'a pas été établie.

Patients hémodialysés
Pour les adultes hémodialysés qui reçoivent la dose quotidienne recommandée d'INVANZ® (500 mg) dans les 6 heures qui précèdent l'hémodialyse, il est recommandé d'administrer une dose additionnelle de 150 mg après la séance d'hémodialyse. Par ailleurs, si INVANZ® est administré au moins 6 heures avant l'hémodialyse, aucune dose additionnelle n'est recommandée. On ne dispose d'aucune donnée concernant les cas de dialyse péritonéale ou d'hémofiltration. On ne dispose d'aucune donnée concernant les enfants hémodialysés.

Lorsque seul le taux de créatinine sérique est connu, on peut estimer la valeur de la clairance de la créatinine (mL/min) en utilisant la formule suivante**. Le taux de créatinine sérique doit refléter un état d'équilibre de la fonction rénale.

Homme : $$\frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge [années]})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$$

Femme : 0,85 × valeur obtenue ci-dessus

Si l'on utilise le système international d'unités (SI), la clairance de la créatinine (mL/s) peut être estimée selon les calculs suivants.

Homme : $$\frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge [années]}) \times 1{,}4736}{72 \times \text{créatinine sérique (µmol/L)}}$$

Femme : 0,85 × valeur obtenue ci-dessus

Patients présentant une insuffisance hépatique
Aucune recommandation concernant un ajustement de la posologie ne peut être émise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Âge/sexe
Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé en fonction de l'âge (**13 ans et plus**) ou du sexe. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez les enfants de **3 mois à 12 ans** (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants).

Prévention
Le tableau 2 présente des directives concernant la prophylaxie avec INVANZ®.

** Équation de Cockcroft et Gault : Cockcroft, D.W. et Gault, M.H., « Prediction of creatinine clearance from serum creatinine », *Nephron*, 1976.

Tableau 2 – Directives concernant la prophylaxie – Adultes

Indication	Dose quotidienne (IV) Adultes	Durée totale recommandée du traitement antimicrobien
Prophylaxie de l'infection du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente*	1 g	Dose unique administrée par voie intraveineuse 1 heure avant l'incision chirurgicale
* On possède peu de données en ce qui concerne l'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (C_{cr} ≤ 30 mL/min/1,73 m^2 ou ≤ 0,5 mL/s/1,73 m^2 [SI]) [voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Prévention, Patients atteints d'insuffisance rénale].		

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Patients de 13 ans et plus

Préparation pour l'administration par voie intraveineuse :
NE PAS MÉLANGER INVANZ® AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS NI L'ADMINISTRER AU MÊME MOMENT QUE D'AUTRES PERFUSIONS.

NE PAS UTILISER DE DILUANTS CONTENANT DU DEXTROSE (α-D-GLUCOSE).

INVANZ® DOIT ÊTRE RECONSTITUÉ PUIS DILUÉ AVANT SON ADMINISTRATION.

- Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'INVANZ® avec 10 mL d'eau pour injection, de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou d'eau bactériostatique pour injection afin d'obtenir une solution reconstituée d'environ 100 mg/mL. Bien agiter le flacon jusqu'à dissolution complète.
- Pour une dose de 1 gramme, retirer immédiatement 9,8 mL du produit reconstitué et les transférer dans 50 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.
- La solution IV reconstituée doit être utilisée dans les 6 heures qui suivent sa préparation.

Préparation pour l'administration par voie intramusculaire :
INVANZ® DOIT ÊTRE RECONSTITUÉ AVANT SON ADMINISTRATION.

- Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'INVANZ® avec 3,2 mL de chlorhydrate de lidocaïne à 1,0 % pour injection*** (**sans épinéphrine**) afin d'obtenir une solution reconstituée d'environ 280 mg/mL. Bien agiter le flacon jusqu'à dissolution complète. Pour la dose de 1 gramme, retirer du flacon la plus grande quantité possible du produit reconstitué.
- Retirer immédiatement le contenu du flacon et l'administrer par injection intramusculaire profonde dans un muscle de masse importante (p. ex., le muscle fessier ou le muscle de la face latérale de la cuisse).
- La solution reconstituée pour injection intramusculaire doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation.
  Remarque : la solution reconstituée ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

*** Consulter les renseignements d'ordonnance du chlorhydrate de lidocaïne.

<u>Enfants de 3 mois à 12 ans</u>

Préparation pour l'administration par voie intraveineuse :
NE PAS MÉLANGER INVANZ® AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS NI L'ADMINISTRER AU MÊME MOMENT QUE D'AUTRES PERFUSIONS.

NE PAS UTILISER DE DILUANTS CONTENANT DU DEXTROSE (α-D-GLUCOSE).

INVANZ® DOIT ÊTRE RECONSTITUÉ PUIS DILUÉ AVANT SON ADMINISTRATION.

- Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'INVANZ® avec 10 mL d'eau pour injection, de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou d'eau bactériostatique pour injection afin d'obtenir une solution reconstituée d'environ 100 mg/mL. Bien agiter le flacon jusqu'à dissolution complète.
- Retirer immédiatement un volume équivalent à une dose de 15 mg/kg de poids corporel (la dose ne doit pas dépasser 500 mg) et le diluer dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection pour obtenir une concentration de 20 mg/mL ou moins (ne pas dépasser 1 g/jour).
- La solution IV reconstituée doit être utilisée dans les 6 heures qui suivent sa préparation. Jeter toute portion inutilisée.

Préparation pour l'administration par voie intramusculaire :
INVANZ® DOIT ÊTRE RECONSTITUÉ AVANT SON ADMINISTRATION.

- Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'INVANZ® avec 3,2 mL de chlorhydrate de lidocaïne à 1,0 % pour injection*** (**sans épinéphrine**) afin d'obtenir une solution reconstituée d'environ 280 mg/mL. Bien agiter le flacon jusqu'à dissolution complète.
- Retirer immédiatement un volume équivalent à une dose de 15 mg/kg de poids corporel (ne pas dépasser 500 mg/dose et 1 g/jour) et l'administrer par injection intramusculaire profonde dans un muscle de masse importante (p. ex., le muscle fessier ou le muscle de la face latérale de la cuisse).
- La solution reconstituée pour injection intramusculaire doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation.
  Remarque : la solution reconstituée ne doit pas être administrée par voie intraveineuse. Jeter toute portion inutilisée.

Avant leur utilisation, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement, si la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules ou une décoloration. Comme pour tout médicament administré par voie parentérale, les solutions intraveineuses doivent être examinées visuellement avant l'administration, si la solution et le contenant le permettent, afin d'en vérifier la limpidité et de déceler la présence de particules, d'un précipité, d'une décoloration ou d'une fuite. On ne doit pas utiliser le médicament si la solution est trouble ou décolorée, si elle contient des particules ou un précipité, ou encore en présence d'une fuite. Jeter toute portion inutilisée. La couleur de la solution d'INVANZ® peut varier d'incolore à jaune pâle. Toute variation à l'intérieur de cette gamme de couleurs n'affecte pas la puissance du produit.

INVANZ® est offert en flacon à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

4.4 Administration

INVANZ® peut être administré par perfusion intraveineuse ou par injection intramusculaire. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, INVANZ® doit être perfusé sur une période de 30 minutes.

L'administration d'INVANZ® par voie intramusculaire peut constituer une autre option pour le traitement des infections lorsqu'une injection intramusculaire est appropriée.

4.5 Dose omise

L'horaire de l'administration des doses sera établi par le médecin qui surveillera la réponse du patient au traitement et son état afin de déterminer le traitement requis.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée spécifique concernant le traitement d'un surdosage avec INVANZ® (ertapénem sodique). Un surdosage intentionnel avec INVANZ® est improbable. L'administration d'INVANZ® par voie intraveineuse à raison de 3 g par jour pendant 8 jours à des volontaires adultes en bonne santé n'a pas entraîné de réactions toxiques significatives. Dans des études cliniques regroupant des adultes, l'administration par inadvertance de doses pouvant atteindre 3 g en une journée n'a pas entraîné de réactions défavorables importantes sur le plan clinique. Dans les études cliniques auprès d'enfants, une dose unique de 40 mg/kg/jour jusqu'à un maximum de 2 g n'a pas entraîné de réactions toxiques.

En cas de surdosage, il faut cesser l'administration d'INVANZ® et instaurer un traitement d'appoint général, jusqu'à ce que le médicament soit éliminé par voie rénale.

INVANZ® peut être éliminé par hémodialyse; cependant, on ne dispose d'aucune donnée concernant le recours à l'hémodialyse comme traitement du surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse Injection intramusculaire	1 g d'ertapénem/flacon (sous forme d'ertapénem sodique)	Bicarbonate de sodium et hydroxyde de sodium Ceci est la liste complète des ingrédients non médicinaux.

INVANZ® (ertapénem sodique) pour perfusion intraveineuse ou injection intramusculaire est offert en poudre stérile lyophilisée dans un flacon en verre à usage unique contenant 1 g d'ertapénem sous forme d'acide libre.

Le flacon d'INVANZ® renferme les ingrédients inactifs suivants : bicarbonate de sodium et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à 7,5. Le contenu en sodium est d'environ 137 mg (approximativement 6,0 mEq).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités
Comme pour tout autre antibiotique, l'utilisation prolongée d'INVANZ® peut entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. Il est donc essentiel d'évaluer régulièrement l'état du patient. Si une surinfection survient au cours du traitement, on doit prendre les mesures appropriées.

On doit user de prudence lorsqu'on administre INVANZ® par voie intramusculaire afin d'éviter l'injection accidentelle du médicament dans un vaisseau sanguin (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration).

Le chlorhydrate de lidocaïne est utilisé comme diluant lorsqu'INVANZ® est administré par voie intramusculaire (consulter la monographie du chlorhydrate de lidocaïne pour connaître les données additionnelles concernant les précautions).

Gastro-intestinal
Maladies associées à *Clostridium difficile*
Des maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été rapportées après l'administration de nombreux antibactériens, y compris l'ertapénem. La gravité des MACD peut varier de la diarrhée bénigne à la colite fatale. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon toxique, ou encore une perforation du côlon, consécutifs à l'administration de tout antibactérien. Selon les rapports, les MACD pouvaient survenir dans les 2 mois suivant l'administration de l'antibactérien.

Un traitement au moyen d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et peut contribuer à la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* libère les toxines A et B, à l'origine des MACD. En plus d'être associées à une importante morbidité et mortalité, ces maladies peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

Il faut adopter les mesures thérapeutiques appropriées lorsqu'un diagnostic de MACD est soupçonné ou établi. En règle générale, l'arrêt du traitement antibactérien ne visant pas *Clostridium difficile* est suffisant si la MACD est légère. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager d'administrer des liquides et des électrolytes, des suppléments protéiniques et un traitement antibactérien efficace du point de vue clinique contre *Clostridium difficile*. Dans les cas graves, et si cela est indiqué sur le plan clinique, on peut procéder à un examen en vue d'une chirurgie, car une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Hépatique/biliaire/pancréatique
La pharmacocinétique de l'ertapénem n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Parmi tous les sujets inscrits dans les études cliniques, 37 patients recevant 1 g d'ertapénem par jour et 36 patients traités au moyen de médicaments comparateurs ont été considérés comme présentant une atteinte hépatique des classes A, B ou C de Child-Pugh. La fréquence des réactions

défavorables chez les patients présentant une insuffisance hépatique a été similaire dans le groupe ertapénem et les groupes comparateurs.

Immunitaire

Hypersensibilité

DES RÉACTIONS GRAVES, ET MÊME POTENTIELLEMENT FATALES À L'OCCASION, D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLAXIE) AINSI QUE D'AUTRES RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES ONT ÉTÉ RAPPORTÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT DES BÊTA-LACTAMINES, INCLUANT INVANZ®. DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLAXIE) SONT PLUS SUSCEPTIBLES DE SURVENIR CHEZ DES SUJETS PRÉSENTANT UNE SENSIBILITÉ À PLUSIEURS ALLERGÈNES. IL Y A EU DES RAPPORTS DE PATIENTS ALLERGIQUES À LA PÉNICILLINE QUI ONT PRÉSENTÉ DES RÉACTIONS SÉVÈRES D'HYPERSENSIBILITÉ LORS DU TRAITEMENT AU MOYEN D'UNE AUTRE BÊTA-LACTAMINE. DES RÉACTIONS CROISÉES ENTRE BÊTA-LACTAMINES ONT ÉTÉ CLAIREMENT DOCUMENTÉES. AVANT D'INSTAURER LE TRAITEMENT AVEC INVANZ® (ERTAPÉNEM SODIQUE), IL EST IMPORTANT DE BIEN SE RENSEIGNER SUR LES RÉACTIONS ANTÉRIEURES D'HYPERSENSIBILITÉ AUX PÉNICILLINES, AUX CÉPHALOSPORINES, À D'AUTRES BÊTA-LACTAMINES ET À DIVERS ALLERGÈNES. EN PRÉSENCE D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE À INVANZ®, IL FAUT CESSER L'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT IMMÉDIATEMENT. **DANS LE CAS D'UNE RÉACTION ANAPHYLACTIQUE GRAVE, IL FAUT INSTAURER SANS TARDER UN TRAITEMENT D'URGENCE AU MOYEN D'ÉPINÉPHRINE, D'OXYGÈNE, DE STÉROÏDES INTRAVEINEUX ET DES MESURES D'ASSISTANCE RESPIRATOIRE, Y COMPRIS L'INTUBATION. D'AUTRES TRAITEMENTS PEUVENT AUSSI ÊTRE ADMINISTRÉS AU BESOIN** (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Neurologique

Dans les études cliniques auprès d'adultes traités au moyen d'INVANZ® à raison de 1 g 1 fois par jour, la fréquence des convulsions, indépendamment du lien de causalité avec le médicament, a été de 0,5 % au cours du traitement à l'étude et de la période de suivi de 14 jours (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la plupart des cas, les patients présentaient des troubles du SNC (p. ex., des lésions cérébrales ou des antécédents de convulsions) ou un dysfonctionnement rénal, ou les deux. Il est fortement conseillé de respecter à la lettre la posologie recommandée, en particulier chez les patients qui présentent des facteurs prédisposant aux convulsions. On doit poursuivre le traitement anticonvulsivant chez les patients atteints de maladies convulsives avérées. À l'apparition de tremblements focaux, de myoclonie ou de convulsions, on doit effectuer une évaluation neurologique, instaurer un traitement anticonvulsivant chez les patients qui ne prennent pas déjà un anticonvulsivant et reconsidérer la posologie d'INVANZ® afin de déterminer si l'on doit diminuer la dose ou cesser le traitement antibiotique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Peau

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportées après un traitement avec des bêta-lactamines. Si l'on soupçonne une réaction indésirable cutanée sévère, il faut cesser l'administration d'INVANZ® et instaurer un traitement adéquat ou prendre les mesures qui s'imposent.

Rénal

Il est recommandé d'ajuster la posologie d'INVANZ® chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il peut être indiqué d'administrer une dose supplémentaire après une séance d'hémodialyse (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients hémodialysés).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**
  Les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour renseigner sur les risques associés au médicament concernant la fertilité. Des études sur la fertilité ont été menées chez les rats. Lors de l'étude sur la fertilité chez les rates, on n'a observé aucun effet relié au traitement sur les indices d'accouplement, de fertilité ou de fécondité, ou sur la survie des embryons et des fœtus. Lors de l'étude sur la fertilité chez les rats mâles, on n'a observé aucun effet relié au traitement sur les indices d'accouplement, de fertilité ou de fécondité, sur la survie des embryons et des fœtus, sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes, ni sur le poids et les caractéristiques histologiques des testicules et de l'épididyme (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

- **Fonction sexuelle**
  Les données disponibles sont insuffisantes pour renseigner sur les risques associés au médicament concernant le désir sexuel, la fonction érectile, l'orgasme et l'éjaculation.

- **Risque tératogène**
  Les données disponibles issues d'un petit nombre de cas postérieurs à la mise en marché d'utilisation d'INVANZ® dans le cadre de la grossesse sont insuffisantes pour renseigner sur les éventuels risques associés au médicament concernant les anomalies congénitales importantes, les fausses couches ou les effets indésirables pour la mère ou le fœtus (voir 7.1.1 Femmes enceintes). Des études toxicologiques sur le développement ont été menées chez les rats et les souris. Aucun effet relié au traitement n'a été observé chez les rats à aucune des doses évaluées. Chez les souris, l'étude toxicologique sur le développement a montré de légères diminutions du poids fœtal moyen, accompagnées d'une réduction du nombre de vertèbres sacrocaudales ossifiées à la dose de 700 mg/kg/jour. La dose sans effet toxique sur le développement chez les souris était de 350 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 1,5 fois la dose usuelle chez l'humain en fonction de la surface corporelle (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries pharmacorésistantes

Prescrire INVANZ® en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes.

Surveillance et tests de laboratoire

INVANZ® est relié à un risque de toxicité semblable à ceux des autres bêta-lactamines. Au cours d'un traitement prolongé, on recommande d'évaluer régulièrement diverses fonctions organiques, y compris les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Par conséquent, INVANZ® ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques potentiels pour le fœtus et la mère.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'ertapénem est excrété dans le lait humain. INVANZ® ne doit être administré à une femme qui allaite que si les bienfaits escomptés pour la mère surpassent les risques potentiels pour le nourrisson (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

7.1.3 Enfants

Enfants (3 mois à 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'INVANZ® chez les enfants de 3 mois à 17 ans sont corroborées par les données d'études adéquates et bien contrôlées auprès d'adultes, par les données pharmacocinétiques chez les enfants et par d'autres données issues d'études contrôlées par un médicament comparateur auprès d'enfants de 3 mois à 17 ans présentant les infections suivantes (voir 1 INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 14 ÉTUDES CLINIQUES, Enfants) :

- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections compliquées de la peau et des structures cutanées
- Pneumonies extra-hospitalières
- Infections urinaires compliquées
- Infections pelviennes aiguës

L'utilisation d'INVANZ® pour le traitement de la méningite chez les enfants n'est pas recommandée, car on ne dispose pas de données suffisantes concernant la pénétration de cet antibiotique dans le liquide céphalorachidien.

Enfants (< 3 mois) : L'utilisation d'INVANZ® chez les nourrissons de moins de 3 mois n'est pas recommandée, car on ne dispose d'aucune donnée concernant ce groupe d'âge. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études cliniques, l'efficacité et l'innocuité d'INVANZ® chez les personnes âgées (≥ 65 ans) ont été comparables à celles observées chez les sujets plus jeunes (< 65 ans).

Comme INVANZ® est excrété en grande partie par les reins, le risque de toxicité reliée à ce médicament peut être plus élevé chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, on doit user de prudence dans le choix de la posologie chez ces patients et il peut être utile de surveiller la fonction rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Adultes

Dans les études cliniques portant sur l'ertapénem, plus de 1 900 patients ont été traités avec ce médicament, dont 1 850 avec une dose de 1 g d'INVANZ® (ertapénem sodique). La plupart des effets indésirables rapportés dans les études cliniques ont été légers ou modérés. Des effets indésirables reliés au médicament ont été rapportés chez environ 20 % des patients ayant reçu l'ertapénem. On a dû cesser l'administration de l'ertapénem chez 1,3 % des patients en raison d'effets indésirables considérés comme reliés au médicament.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes
Le tableau 4 présente la fréquence des effets indésirables reliés au médicament rapportés au cours du traitement parentéral.

Tableau 4 – Fréquence (%) des effets indésirables reliés au médicament* rapportés dans des études cliniques chez ≥ 1,0 % des adultes ayant reçu INVANZ® par voie parentérale

Effets indésirables	INVANZ® 1 g par jour (N = 1 866)	Pipéracilline/tazobactam 3,375 g toutes les 6 heures (N = 775)	Ceftriaxone 1 ou 2 g par jour (N = 912)
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	4,3	6,6	3,7
Nausées	2,9	3,2	2,6
Vomissements	1,0	1,5	0,9
Effets généraux et réactions au point d'injection			
Complications liées à la perfusion intraveineuse	3,9	5,5	4,3
Troubles du système nerveux			
Céphalées	2,1	1,0	2,2
Troubles vasculaires			
Phlébite/thrombophlébite	1,3	1,3	1,4

* Considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.

Dans les études cliniques, on a rapporté des convulsions au cours du traitement par voie parentérale chez 0,2 % des patients ayant reçu l'ertapénem, 0,3 % des sujets traités au moyen de l'association pipéracilline/tazobactam et 0 % des patients ayant reçu la ceftriaxone.

Prévention (prophylaxie des infections du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente)
Dans le cadre d'une étude clinique sur la prophylaxie des infections du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente chez 476 adultes ayant reçu une dose de 1 g d'ertapénem et chez 476 adultes ayant reçu une dose de 2 g de céfotétane avant l'intervention, l'effet indésirable additionnel (c.-à-d. en plus de ceux cités au tableau 4) relié au médicament et rapporté à une fréquence ≥ 1,0 % (effet fréquent) a été l'infection de la plaie (chez 1,7 % des patients ayant reçu l'ertapénem contre 2,1 % de ceux ayant reçu le céfotétane).

Patients atteints d'insuffisance rénale
L'étude sur la prophylaxie des infections du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente offre des données, bien que limitées, concernant les patients adultes atteints d'insuffisance rénale. Dans une étude clinique où 476 patients ont reçu une dose de 1 g d'ertapénem 1 heure avant

l'intervention, les effets indésirables observés chez cinq patients dont la clairance de la créatinine était ≤ 30 mL/min/1,73 m^2 concordaient avec le trouble rénal sous-jacent ou avec le fait qu'ils venaient de subir une chirurgie colorectale importante non urgente, ou les deux.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Au total, 384 enfants ont été traités au moyen de l'ertapénem dans les études cliniques. Le profil d'innocuité global est comparable à celui observé chez les adultes. Dans les études cliniques, les effets indésirables reliés au médicament les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement parentéral ont été : diarrhée (5,5 %), douleur au site de la perfusion (5,5 %) et érythème au site de la perfusion (2,6 %).

Le tableau 5 présente la fréquence des effets indésirables reliés au médicament rapportés au cours du traitement parentéral.

Tableau 5 – Fréquence (%) des effets indésirables reliés au médicament* rapportés dans des études cliniques chez ≥ 1,0 % des enfants ayant reçu INVANZ® par voie parentérale

Effets indésirables	INVANZ® (N = 384)	Ceftriaxone (N = 100)	Ticarcilline/clavulanate (N = 24)
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	5,5	10,0	4,2
Vomissements	1,6	2,0	0,0
Effets généraux et réactions au point d'injection			
Érythème au site de la perfusion	2,6	2,0	0,0
Douleur au site de la perfusion	5,5	1,0	12,5
Phlébite au site de la perfusion	1,8	3,0	0,0
Enflure au site de la perfusion	1,0	0,0	0,0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Éruption cutanée	1,3	1,0	4,2
* Considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.			

Dans les études cliniques menées auprès d'enfants, la majorité des patients avaient reçu un traitement parentéral suivi d'un traitement antimicrobien approprié administré par voie orale (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). Au cours de la période entière de traitement et de suivi post-thérapeutique de 14 jours, les effets indésirables reliés au médicament observés chez ≥ 1,0 % des patients traités au moyen d'INVANZ® ne différaient pas de ceux présentés au tableau 5.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Adultes

Le tableau 6 présente les effets indésirables moins fréquents reliés au médicament rapportés au cours d'un traitement parentéral au moyen d'INVANZ® pour chaque appareil ou système organique.

Tableau 6 – Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) chez les adultes

Appareil ou système organique	Effets indésirables peu courants rapportés dans les études cliniques (≥ 0,1 % mais < 1,0 %) avec l'ertapénem (N = 1 866)	Effets indésirables rares rapportés dans les études cliniques (< 0,1 %) avec l'ertapénem (N = 1 866)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		Éosinophilie, neutropénie, thrombopénie
Troubles cardiaques		Arythmie, tachycardie
Troubles gastro-intestinaux	Régurgitation acide, constipation, diarrhée associée à *C. difficile*, sécheresse buccale, dyspepsie	Colite, dysphagie, œdème de la langue, flatulences, gastrite, ulcère gastrique, incontinence fécale, ulcère buccal, pelvipéritonite
Effets généraux et réactions au point d'injection	Asthénie/fatigue, œdème/enflure, fièvre, douleur, douleur abdominale, douleur thoracique, extravasation, candidose, altération du goût	Frissons, extrémités froides, œdème du visage, induration au point d'injection, picotements au point d'injection, malaise, soif, sensation de chaleur
Troubles hépatobiliaires		Cholécystite, ictère, trouble hépatique
Troubles du système immunitaire		Allergie
Infections et infestations	Candidose buccale	Cellulite, dermatomycose, infection fongique, herpès simplex, infection de la plaie à la suite d'une chirurgie, infection des voies urinaires
Lésions, intoxications et complications associées à l'intervention		Surdosage
Investigations		Hausse de la tension artérielle
Troubles du métabolisme et nutritionnels	Anorexie	Hypoglycémie
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		Crampes musculaires, douleur au coude, douleur à l'épaule
Troubles du système nerveux	Confusion, étourdissements, insomnie, somnolence, convulsions	Impatiences des membres inférieurs, crises de grand mal, paresthésie, tremblements
Troubles liés à la grossesse, à la puerpéralité et à la périnatalité		Avortement
Troubles psychiatriques		Agitation, anxiété, dépression, hallucinations, syncope
Troubles urinaires et rénaux		Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale

Appareil ou système organique	Effets indésirables peu courants rapportés dans les études cliniques (≥ 0,1 % mais < 1,0 %) avec l'ertapénem (N = 1 866)	Effets indésirables rares rapportés dans les études cliniques (< 0,1 %) avec l'ertapénem (N = 1 866)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Prurit vaginal	Saignement génital, sécheresse vaginale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	Congestion nasale, toux, épistaxis, gêne pharyngée, pneumonie, râles/râles ronflants, respiration sifflante
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythème, prurit	Dermatite, desquamation
Troubles vasculaires	Hypotension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, vascularite

Prévention (prophylaxie des infections du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente)

Les effets indésirables additionnels (c.-à-d. en plus de ceux cités au tableau 6) reliés au médicament et rapportés à une fréquence < 1,0 % (peu courants) ont été les suivants :

Troubles cardiaques : bradycardie sinusale

Infections et infestations : cellulite, infection par *Clostridium*, colite causée par *Clostridium*, infection postopératoire

Lésions et intoxications : complication de plaie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption érythémateuse, urticaire

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

D'autres effets indésirables reliés au médicament rapportés au cours d'un traitement parentéral au moyen d'INVANZ® à une fréquence > 0,2 %, mais < 1 % dans les études chez les enfants sont présentés au tableau 7 pour chaque appareil ou système organique.

Tableau 7 – Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (> 0,2 %, mais < 1 %) chez les enfants

Appareil ou système organique	Ertapénem (N = 384)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale, entérite, flatulences, selles molles, nausées, mal de dents
Effets généraux et réactions au point d'injection	Douleur thoracique, hypothermie, sensation de brûlure/induration/œdème/prurit/réaction/chaleur au site de la perfusion, ecchymose/érythème au point d'injection
Infections et infestations	Candidose buccale

Appareil ou système organique	Ertapénem (N = 384)
Troubles du métabolisme et nutritionnels	Diminution de l'appétit
Troubles du système nerveux	Céphalées
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Éruptions au niveau des organes génitaux
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Respiration sifflante
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythème fessier, érythème, pétéchies, prurit, éruptions érythémateuses, éruptions maculaires
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur, hypertension, phlébite

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Adultes

Le tableau 8 présente les anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire reliées au médicament le plus souvent rapportées chez les patients ayant reçu INVANZ® par voie parentérale.

Tableau 8 – Fréquence* (%) des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire reliées au médicament rapportées chez ≥ 1,0 % des adultes ayant reçu INVANZ® par voie parentérale dans les études cliniques

Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire	INVANZ® 1 g/jour n† = 1 766	Pipéracilline/tazobactam 3,375 g toutes les 6 h n† = 750	Ceftriaxone 1 ou 2 g/jour n† = 1 870
Biochimiques			
↑ ALAT	5,5	4,4	4,9
↑ ASAT	4,8	4,5	4,2
↑ Phosphatase alcaline	2,9	3,9	1,4
Hématologiques			
↑ N^{bre} des plaquettes	2,0	3,9	0,4

* Nombre de patients ayant des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire/nombre de patients ayant subi ce test; lorsqu'au moins 1 516 patients avaient subi le test.
† Nombre de patients ayant subi au moins une analyse de laboratoire.

Les autres anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire reliées au médicament qui ont été rapportées chez > 0,1 %, mais < 1,0 % des sujets traités au moyen d'INVANZ® par voie parentérale dans les études cliniques sont, entre autres :

Biochimiques : augmentation des taux de bilirubine sérique directe, de bilirubine sérique totale, de bilirubine sérique indirecte, d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique, augmentation de la glycémie.

Hématologiques : augmentation du nombre des éosinophiles, du temps de céphaline (PTT) et du nombre de monocytes; diminution du nombre de neutrophiles segmentés et de leucocytes, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre de plaquettes.

Analyse d'urine : augmentation du nombre de bactéries, de cellules épithéliales et de globules rouges dans l'urine.

Dans la majorité des études cliniques, le traitement par voie parentérale a été suivi d'un traitement antimicrobien approprié par voie orale (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). Au cours de la période entière du traitement et du suivi post-thérapeutique de 14 jours, les anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire reliées au médicament chez les patients traités au moyen d'INVANZ® ont été les mêmes que celles mentionnées au tableau 8.

Prévention (prophylaxie des infections du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente)

Les autres anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire reliées au médicament (c.-à-d. en plus de celles citées dans la section sur les résultats de laboratoire anormaux) qui ont été rapportées à une fréquence < 1,0 % (peu courantes) sont les suivantes : augmentations du nombre de leucocytes et du temps de prothrombine.

Enfants

Le tableau 9 présente les anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire reliées au médicament le plus souvent observées chez des enfants ayant reçu INVANZ® par voie parentérale.

Tableau 9 – Fréquence* (%) des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire reliées au médicament rapportées chez ≥ 1,0 % des enfants ayant reçu INVANZ® par voie parentérale dans les études cliniques

Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire	INVANZ® ($N^{\dagger}$ = 384)	Ceftriaxone ($N^{\dagger}$ = 100)	Ticarcilline/clavulanate ($N^{\dagger}$ = 24)
Biochimiques			
↑ ALAT	1,9	0,0	4,3
↑ ASAT	1,9	0,0	4,3
Hématologiques			
↓ N^{bre} de neutrophiles	2,5	1,1	0,0

* Nombre de patients ayant des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire/nombre de patients ayant subi ce test; lorsqu'au moins 300 patients ont subi le test.
† Nombre de patients ayant subi au moins une analyse de laboratoire.

Une autre anomalie dans les résultats des analyses de laboratoire reliée au médicament qui a été rapportée pendant le traitement chez > 0,5 %, mais < 1,0 % des enfants traités au moyen d'INVANZ® par voie parentérale dans les études cliniques était l'augmentation du nombre d'éosinophiles.

Conclusions après la mise sur le marché
Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'INVANZ® :

Troubles gastro-intestinaux : coloration des dents

Troubles immunitaires : anaphylaxie, y compris des réactions anaphylactoïdes

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux : baisse du niveau de conscience, dyskinésie, trouble de la démarche, myoclonie, tremblements, encéphalopathie (le rétablissement était plus long chez les patients atteints d'insuffisance rénale)

Troubles psychiatriques : altération de l'état mental (p. ex., agressivité, agitation, confusion ou état confusionnel, délire, désorientation, changements psychiques), hallucinations

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), vascularite allergique

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études *in vitro* ont montré que l'ertapénem n'inhibe pas le transport de la digoxine ou de la vinblastine régi par la glycoprotéine P, pas plus qu'il ne sert de substrat pour ce mode de transport transmembranaire. Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que l'ertapénem n'inhibe pas l'activité métabolique régie par l'une ou l'autre des six isoenzymes du cytochrome P_{450} (CYP) suivantes : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Il est peu probable que l'ertapénem cause des interactions médicamenteuses reliées à une inhibition de la clairance des médicaments due à la glycoprotéine P ou aux isoenzymes du cytochrome P_{450} déjà mentionnées (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique). Les études *in vitro* indiquent qu'aux concentrations thérapeutiques, l'ertapénem a peu d'effet sur les concentrations de warfarine libre dans le plasma humain.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude en bonne et due forme n'a été réalisée pour vérifier si INVANZ® a un effet sur le comportement ou l'inverse.

9.4 Interactions médicament-médicament

Probénécide
Lorsque l'ertapénem est administré avec le probénécide (500 mg toutes les 6 heures), le probénécide intervient de façon compétitive au niveau de la sécrétion tubulaire active et réduit l'excrétion rénale d'ertapénem; il en résulte des augmentations légères, mais significatives du point de vue statistique, de la demi-vie d'élimination de l'ertapénem (19 %, la demi-vie moyenne étant de 4,8 heures et de 4,0 heures en

présence et en l'absence du probénécide, respectivement) et de l'exposition générale au médicament (25 %, l'$ASC_{0-\infty}$ moyenne étant de 767,6 µg•h/mL et de 616,2 µg•h/mL pour l'ertapénem total en présence ou en l'absence du probénécide, respectivement). En raison du faible effet du probénécide sur la demi-vie de l'ertapénem, l'administration concomitante de ces deux médicaments n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit nécessaire du point de vue clinique. On ne recommande pas d'ajuster la posologie chez les patients qui reçoivent l'ertapénem et le probénécide de façon concomitante.

Acide valproïque
Des cas rapportés dans la littérature ont montré que l'administration de carbapénems, y compris l'ertapénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des taux sériques d'acide valproïque. Par conséquent, les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction, et augmenter ainsi le risque de crises d'épilepsie perthérapeutiques. Dans certains cas, l'administration conjointe d'ertapénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. On ignore quels sont les mécanismes sous-jacents à cette interaction (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

INVANZ® (ertapénem sodique) est un 1-ß méthylcarbapénem de synthèse, stérile, destiné à la voie parentérale dont la structure s'apparente à celle des bêta-lactamines, telles les pénicillines et les céphalosporines. INVANZ® agit *in vitro* sur une gamme de bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif.

L'action bactéricide de l'ertapénem est attribuable à l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et due à sa fixation aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Dans le cas d'*Escherichia coli*, l'ertapénem a démontré une forte affinité pour les PLP-1a, PLP-1b, PLP-2, PLP-3, PLP-4 et PLP-5, avec une liaison préférentielle aux PLP-2 et PLP-3.

L'ertapénem résiste à l'hydrolyse par diverses classes de bêta-lactamases, y compris les pénicillinases, les céphalosporinases et les bêta-lactamases à spectre étendu. L'ertapénem est hydrolysé par les métallo-bêta-lactamases (voir 15 MICROBIOLOGIE).

10.2 Pharmacodynamie

Veuillez consulter la section 15 MICROBIOLOGIE.

10.3 Pharmacocinétique

Dans l'ensemble, la pharmacocinétique de l'ertapénem est presque linéaire. La concentration plasmatique totale d'ertapénem diminue de façon polyexponentielle à la suite d'une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes. Pour les doses situées entre 0,5 et 2 g, on a observé une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de l'ertapénem total légèrement inférieure à l'augmentation de la dose, et une augmentation de l'ASC des concentrations plasmatiques de l'ertapénem libre supérieure à l'augmentation de la dose. On croit que les faibles déviations par rapport à une relation exactement proportionnelle entre la concentration plasmatique et la dose sont dues au fait qu'à la dose thérapeutique proposée, la fixation aux protéines plasmatiques est fonction de la concentration de l'ertapénem. L'écart par rapport à une relation proportionnelle avec la dose est très faible et n'est pas considéré comme important du point de vue clinique en raison de l'indice thérapeutique apparemment large de l'ertapénem. Le volume de distribution apparent de l'ertapénem à l'état d'équilibre est d'environ 8,2 litres. Le principal métabolite de l'ertapénem est un dérivé à cycle ouvert inactif sur le plan bactériologique formé principalement dans les reins par hydrolyse du cycle bêta-lactame. L'ertapénem est éliminé surtout par les reins. La radioactivité décelée dans le plasma provient surtout de l'ertapénem (94 %). La demi-vie plasmatique moyenne de l'ertapénem est d'environ 4 heures chez les jeunes adultes et les patients de 13 à 17 ans en bonne santé et d'environ 2,5 heures chez les enfants de 3 mois à 12 ans. La biodisponibilité moyenne après l'administration d'une dose de 1 g d'ertapénem par voie intramusculaire (IM) est d'environ 92 %.
On n'observe pas d'accumulation d'ertapénem à la suite de l'administration de plusieurs doses variant de 0,5 à 2 g par jour par voie intraveineuse (IV), ou de 1 g par jour par voie IM.

Les concentrations plasmatiques moyennes (µg/mL) et l'$ASC_{0-\infty}$ moyenne de l'ertapénem total observées chez de jeunes adultes en bonne santé, après l'administration d'une dose unique de 1 g ou de 2 g en perfusion IV de 30 minutes ou d'une dose unique de 1 g par voie IM, sont présentées au tableau 10.

Tableau 10 – Concentrations plasmatiques et $ASC_{0-\infty}$ moyennes de l'ertapénem total après l'administration d'une dose unique chez de jeunes adultes en bonne santé

Dose/Voie d'administration	Concentrations plasmatiques moyennes (µg/mL)									$ASC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)
	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	18 h	24 h	
1 g IV*	155	115	83	48	31	20	9	3	1	572
2 g IV*	283	202	145	86	58	36	16	5	2	1 011
1 g IM	33	53	67	57	40	27	13	4	2	555
* Dose administrée par perfusion IV à vitesse constante durant 30 minutes.										

Les $ASC_{0-\infty}$ moyennes (µg•h/mL) de l'ertapénem libre après l'administration de doses de 1 g et de 2 g par voie IV sont de 33,2 et de 76,6, respectivement.

Les concentrations plasmatiques moyennes (µg/mL) d'ertapénem chez les enfants sont présentées au tableau 11.

Tableau 11 – Concentrations plasmatiques d'ertapénem chez les enfants après une dose unique administrée par voie IV*

Groupe d'âge (Dose)	Concentrations plasmatiques moyennes (µg/mL)							
	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
3 à 23 mois								
(15 mg/kg)†	103,8	57,3	43,6	23,7	13,5	8,2	2,5	-
(20 mg/kg)†	126,8	87,6	58,7	28,4	-	12,0	3,4	0,4
(40 mg/kg)‡	199,1	144,1	95,7	58,0	-	20,2	7,7	0,6
2 à 12 ans								
(15 mg/kg)†	113,2	63,9	42,1	21,9	12,8	7,6	3,0	-
(20 mg/kg)†	147,6	97,6	63,2	34,5	-	12,3	4,9	0,5
(40 mg/kg)‡	241,7	152,7	96,3	55,6	-	18,8	7,2	0,6
13 à 17 ans								
(20 mg/kg)†	170,4	98,3	67,8	40,4	-	16,0	7,0	1,1
(1 g)§	155,9	110,9	74,8	-	24,0	-	6,2	-
(40 mg/kg)‡	255,0	188,7	127,9	76,2	-	31,0	15,3	2,1

* Les doses ont été administrées par perfusion IV à une vitesse constante sur une période de 30 minutes.
† Jusqu'à une dose maximale de 1 g/jour.
‡ Jusqu'à une dose maximale de 2 g/jour.
§ Selon trois patients ayant reçu 1 g d'ertapénem qui ont accepté de participer à une évaluation pharmacocinétique dans l'une des deux études sur l'innocuité et l'efficacité.

Absorption
L'ertapénem, reconstitué au moyen d'une solution de chlorhydrate de lidocaïne à 1 % pour injection (USP) [solution saline sans épinéphrine] est bien absorbé lorsqu'il est administré par voie IM à la dose recommandée de 1 g. Sa biodisponibilité moyenne est d'environ 92 %. À la suite de l'administration d'une dose quotidienne de 1 g par voie IM, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max} moyenne = 70,6 µg/mL) est atteinte en 2 heures environ (T_{max} moyen = 2,2 heures) [voir le tableau 10].

Distribution
L'ertapénem se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines. On a observé chez de jeunes adultes en bonne santé que le pourcentage de fixation de l'ertapénem aux protéines diminue à mesure que la concentration plasmatique de l'ertapénem total augmente, passant de 95 % environ pour une concentration plasmatique approximative < 100 µg/mL à 85 % environ pour une concentration plasmatique approximative de 300 µg/mL.

Le volume de distribution apparent (V_{dss}) de l'ertapénem à l'état d'équilibre est d'environ 8,2 litres (0,12 litre/kg) chez les adultes, d'environ 0,2 litre/kg chez les patients de 3 mois à 12 ans et d'environ 0,16 litre/kg chez les patients de 13 à 17 ans.

Les concentrations d'ertapénem décelées dans chacun des échantillons de liquide phlycténulaire prélevés au jour 3 de l'administration d'une dose monoquotidienne de 1 g par voie IV sont présentées au tableau 12. Le rapport ASC_{0-24} de l'ertapénem total dans le liquide phlycténulaire:ASC_{0-24} de l'ertapénem total dans le plasma est de 0,61.

Tableau 12 – Concentrations (µg/mL) de l'ertapénem total chez les adultes dans chacun des échantillons de liquide phlycténulaire prélevés au jour 3 de l'administration par voie IV d'une dose monoquotidienne de 1 g

0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
7	12	17	24	24	21	8

Les concentrations d'ertapénem dans le lait maternel ont été mesurées chez 5 femmes qui allaitaient, pendant 5 jours consécutifs à des moments de la journée choisis au hasard, à la suite de l'administration de la dernière dose monoquotidienne de 1 g d'ertapénem par voie IV lors d'un traitement de 3 à 6 jours. La concentration d'ertapénem dans le lait maternel mesurée le dernier jour du traitement (5 à 14 jours après l'accouchement) chez les 5 femmes était < 0,38 µg/mL. Les concentrations maximales n'ont pas été évaluées. Cinq jours après l'arrêt du traitement, les concentrations d'ertapénem étaient indécelables dans le lait maternel chez 4 de ces patientes, tandis que l'ertapénem était présent à l'état de traces (< 0,13 µg/mL) chez la cinquième.

Les études *in vitro* ont montré que l'ertapénem n'inhibe pas le transport de la digoxine ou de la vinblastine régi par la glycoprotéine P pas plus qu'il ne sert de substrat pour ce mode de transport transmembranaire (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Métabolisme

Après une perfusion IV de 1 g d'ertapénem radiomarqué chez de jeunes adultes en bonne santé, la presque totalité (94 %) de la radioactivité décelée dans le plasma provenait de l'ertapénem. Le principal métabolite de l'ertapénem est le dérivé à cycle ouvert inactif sur le plan bactériologique, élaboré en grande partie dans les reins par hydrolyse du cycle bêta-lactame. Ce métabolite est décelé dans l'urine (environ 37 % de la dose administrée).

Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que l'ertapénem n'inhibe pas l'activité métabolique régie par les six principales isoenzymes du cytochrome P_{450} (CYP) : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Ces études ont montré aussi que l'ertapénem est un faible substrat des isoenzymes du système cytochrome P_{450} (CYP).

L'administration conjointe de cilastatine (inhibiteur de la déshydropeptidase-1 rénale) a entraîné une réduction significative de la clairance plasmatique de l'ertapénem et une augmentation de son excrétion urinaire chez les rats et les souris, ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle la déshydropeptidase-1 catalyse le métabolisme de l'ertapénem.

Élimination

L'ertapénem est éliminé principalement par le rein. La demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 4 heures chez les jeunes adultes en bonne santé et chez les patients de 13 à 17 ans et d'environ 2,5 heures chez les patients de 3 mois à 12 ans.

À la suite de l'administration par voie IV d'une dose de 1 g d'ertapénem radiomarqué à de jeunes adultes en bonne santé, environ 80 % de la radioactivité de la dose ont été retrouvés dans l'urine et 10 % dans les fèces. Quant aux 80 % d'ertapénem radiomarqué récupérés dans l'urine, environ 38 % étaient excrétés sous forme inchangée, et 37 % sous la forme du métabolite à cycle ouvert inactif sur le plan bactériologique.

Chez de jeunes adultes en bonne santé ayant reçu une dose de 1 g par voie IV, les concentrations moyennes d'ertapénem retrouvées dans l'urine dépassaient 984 µg/mL et 52 µg/mL, 0 à 2 heures et 12 à 24 heures, respectivement, après l'administration du médicament.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** À la suite d'une dose IV monoquotidienne de 1 g, les concentrations plasmatiques d'ertapénem sont comparables chez les patients de 13 à 17 ans et chez les adultes.

  À la suite d'une dose IV de 20 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 1 g) les valeurs pharmacocinétiques chez les patients de 13 à 17 ans étaient généralement comparables à celles observées chez de jeunes adultes en bonne santé. Trois des six patients de 13 à 17 ans avaient reçu une dose inférieure à 1 g. Afin d'estimer les données pharmacocinétiques dans ce groupe d'âge si tous les patients avaient reçu une dose de 1 g, on a calculé les valeurs pharmacocinétiques ajustées pour une dose de 1 g, en présumant que la corrélation était linéaire. Une analyse comparative des résultats montre qu'une dose quotidienne d'ertapénem de 1 g donne un profil pharmacocinétique chez les patients de 13 à 17 ans comparable à celui des adultes. Le rapport (patients de 13 à 17 ans/adultes) concernant l'ASC, la concentration à la fin de la perfusion IV et la concentration au milieu de l'intervalle posologique étaient de 0,99, 1,20 et 0,84, respectivement.

  Les concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle posologique à la suite d'une dose unique d'ertapénem de 15 mg/kg administrée par voie IV chez des patients de 3 mois à 12 ans sont comparables aux concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle posologique à la suite d'une dose de 1 g administrée par voie IV une fois par jour chez des adultes (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Distribution). La clairance plasmatique (mL/min/kg) de l'ertapénem chez des patients de 3 mois à 12 ans est approximativement 2 fois plus élevée que celle observée chez des adultes. À la dose de 15 mg/kg, l'ASC (doublée afin de simuler une posologie de 2 doses quotidiennes, c.-à-d. une exposition à une dose de 30 mg/kg/jour) chez des patients de 3 mois à 12 ans était comparable à l'ASC observée chez de jeunes adultes en bonne santé ayant reçu une dose d'ertapénem de 1 g administrée par voie IV.

- **Personnes âgées :** Après l'administration d'une dose de 1 g ou de 2 g d'ertapénem par voie IV, les concentrations plasmatiques (ASC) étaient légèrement plus élevées (d'environ 39 % et 22 %, respectivement, pour l'ertapénem total et d'environ 71 % et 65 %, respectivement, pour l'ertapénem libre) chez les personnes âgées (≥ 65 ans) que chez les jeunes adultes (< 65 ans). Ces différences pourraient être attribuables en partie aux modifications de la fonction rénale reliées au vieillissement. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées dont la fonction rénale est normale pour leur âge.

- **Sexe :** Les profils des concentrations plasmatiques d'ertapénem sont comparables chez l'homme et la femme en bonne santé lorsqu'on tient compte des différences quant au poids corporel. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé en fonction du sexe.

- **Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de l'ertapénem n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Selon des études *in vitro*, l'ertapénem ne serait pas métabolisé dans les microsomes hépatiques humains. À la suite de l'administration par voie IV d'une dose de 1 g d'ertapénem radiomarqué à de jeunes adultes en bonne santé, seulement 10 % de l'ertapénem marqué au ^{14}C ont été retrouvés dans les fèces (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE,

10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme et Élimination). En raison de ce métabolisme limité au niveau du foie, la présence d'une insuffisance hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de l'ertapénem. On ne peut émettre de recommandations concernant l'ajustement de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale :** Après l'administration d'une dose unique de 1 g d'ertapénem par voie IV à 26 adultes atteints d'insuffisance rénale à divers degrés, on a observé que l'ASC chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (C_{cr} = 60-90 mL/min/1,73 m^2, ou si l'on utilise le système international d'unités [SI], C_{cr} = 1,0-1,5 mL/s/1,73 m^2 [SI]) était semblable à celle des sujets en bonne santé (25 à 82 ans). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (C_{cr} = 31-59 mL/min/1,73 m^2 ou 0,52-0,98 mL/s/1,73 m^2 [SI]) et grave (C_{cr} = 5-30 mL/min/1,73 m^2 ou 0,08-0,50 mL/s/1,73 m^2 [SI]), on a noté une augmentation de l'ASC de l'ordre d'environ 1,5 et 2,6, respectivement, par rapport à l'ASC observée chez les sujets en bonne santé. L'ASC chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (C_{cr} < 10 mL/min/1,73 m^2 ou < 0,17 mL/s/1,73 m^2 [SI]) était environ 2,9 fois plus élevée que l'ASC observée chez les sujets en bonne santé. On ne dispose d'aucune donnée concernant les enfants présentant une insuffisance rénale.

  Il est recommandé d'ajuster la posologie de l'ertapénem (500 mg une fois par jour) chez les adultes atteints d'insuffisance rénale grave ou au stade terminal (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les recommandations concernant la réduction de la posologie sont issues d'une modélisation pharmacocinétique des données recueillies dans une étude clinique sur l'innocuité et la pharmacocinétique chez des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (y compris les sujets dont la C_{cr} était < 30 mL/min/1,73 m^2 ou < 0,5 mL/s/1,73 m^2 [SI]), ayant reçu une dose unique de 1 g d'ertapénem par voie IV. La modélisation pharmacocinétique a permis de déterminer un schéma posologique entraînant une exposition au médicament correspondante à celle établie pour l'efficacité clinique.

  Environ 30 % de la dose ont été retrouvés dans le dialysat chez 5 patients atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal à la suite de l'administration par voie IV d'une dose unique de 1 g d'ertapénem immédiatement avant une séance d'hémodialyse de 4 heures. Pour les patients hémodialysés qui reçoivent la dose quotidienne recommandée (500 mg) d'INVANZ® (ertapénem sodique) dans les 6 heures qui précèdent l'hémodialyse, il est recommandé d'administrer une dose additionnelle de 150 mg après la séance d'hémodialyse (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le tableau 13 présente les ASC moyennes plasmatiques et les rapports des moyennes géométriques des ASC (patients présentant une insuffisance rénale:témoins regroupés) pour l'ertapénem total et l'ertapénem libre chez des adultes présentant une insuffisance rénale à divers degrés.

Tableau 13 – ASC des concentrations plasmatiques moyennes et rapports des moyennes géométriques pour l'ertapénem total et l'ertapénem libre à la suite de l'administration par voie IV d'une dose de 1 g chez des adultes atteints d'insuffisance rénale (IR) à divers degrés, comparativement à des témoins regroupés

Paramètre pharmacocinétique	Témoins regroupés*	IR légère†	IR modérée†	IR grave†	IR au stade terminal†
Ertapénem total					
$ASC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	665,9	712,2	1 016,5	1 719,9	1 941,5
RMG‡	-	1,1	1,5	2,6	2,9

Paramètre pharmacocinétique	Témoins regroupés*	IR légère†	IR modérée†	IR grave†	IR au stade terminal†
Ertapénem libre					
$ASC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	42,5	44,2	76,1	144,6	252,7
RMG	-	1,0	1,8	3,4	6,0

* Témoins regroupés : jeunes adultes en bonne santé et personnes âgées en bonne santé.
† IR légère : C_{cr} = 60-90 mL/min/1,73 m^2; IR modérée : C_{cr} = 31-59 mL/min/1,73 m^2;
IR grave : C_{cr} = 5-30 mL/min/1,73 m^2; IR au stade terminal : C_{cr} < 10 mL/min/1,73 m^2.
‡ RMG = Rapport des moyennes géométriques des ASC (IR:témoins regroupés).

Pharmacologie chez l'humain

Études pharmacocinétiques *in vivo*

Tableau 14 – Études sur la pharmacologie clinique et la pharmacocinétique

Étude	Dose (n = N^bre de patients évalués)	N^bre de patients inscrits†/ N^bre de patients évalués (Sexe/Race)‡	Résultats et conclusions
Étude en 2 parties, contrôlée par placebo et menée à double insu, auprès d'hommes et de femmes en bonne santé, en vue de déterminer l'innocuité, le profil de tolérance et le profil pharmacocinétique préliminaire de l'ertapénem après perfusion IV d'une dose unique (Partie I) ou de doses multiples (Partie II). Partie I : 2 groupes de sujets, 4 phases, dose unique croissante par voie IV. Partie II : étude séquentielle, 5 groupes de sujets, doses multiples par voie IV.	<u>Partie I</u> Groupe A (n = 6 H) 0,04, 0,25, 1 et 2 g (n = 6 F) 1 g Groupe B 0,1, 0,5, 1,5 et 3 g <u>Partie II</u> Groupe A (n = 6) 0,25 g Groupe B (n = 6) 0,5 g Groupe C (n = 6) 1 g Groupe D (n = 6) 2 g Groupe E (n = 6) 3 g	50/49 S (6 F, 43 H/1 A, 6 N, 42 C)	La concentration plasmatique moyenne de l'ertapénem total 12 heures après une dose IV de 1 g est suffisante pour proposer l'utilisation d'une posologie monoquotidienne dans les études cliniques. Aucune accumulation d'ertapénem observée avec des doses quotidiennes multiples allant jusqu'à 3 g. Seul le médicament inchangé est responsable de l'activité biologique de l'ertapénem; il n'y a pas de métabolites actifs. Selon les aires sous la courbe (ASC), la pharmacocinétique de l'ertapénem est généralement semblable chez les hommes et les femmes après une dose IV de 1 g.
Étude en 4 périodes, menée au su, avec permutation et avec répartition aléatoire, auprès de sujets en bonne santé, en vue d'évaluer la pharmacocinétique après une dose unique et en fonction de la dose (0,5, 1, 2 et 3 g).	0,5, 1, 2 et 3 g (n = 16)	16/16 S (8 F, 8 H/16 C)	D'après les $ASC_{0-\infty}$, les concentrations d'ertapénem total et libre sont quasi proportionnelles à la dose (doses de 0,5 g à 2 g), avec une légère déviation à la dose de 3 g. Aucune différence significative sur le plan clinique de la pharmacocinétique de l'ertapénem observée entre les hommes et les femmes.

Étude	Dose (n = N^{bre} de patients évalués)	N^{bre} de patients inscrits[†]/ N^{bre} de patients évalués (Sexe/Race)[‡]	Résultats et conclusions
Étude séquentielle fixe en 2 périodes, menée au su auprès de personnes âgées en bonne santé qui ont reçu par voie IV 1 g d'ertapénem une fois par jour pendant 7 jours (Période 1) et une dose unique de 2 g (Période 2).	Période 1 1 g (n = 14) Période 2 2 g (n = 14)	15/14 S (6 F, 8 H/14 C)	Les concentrations plasmatiques de l'ertapénem total sont légèrement plus élevées après une dose IV unique de 1 g (hausse de l'$ASC_{0-\infty}$ d'environ 39 %) et de 2 g (hausse de l'$ASC_{0-\infty}$ d'environ 22 %) chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes. La clairance rénale de l'ertapénem après des doses de 1 g et de 2 g est modérément plus faible chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes, laquelle ne peut expliquer totalement les hausses de l'ASC chez les personnes âgées. Aucune accumulation d'ertapénem observée après l'administration de doses multiples chez les personnes âgées. Les concentrations plasmatiques d'ertapénem total et libre (selon les $ASC_{0-\infty}$) sont analogues chez les hommes et les femmes âgés. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les personnes âgées.
Étude contrôlée par placebo avec répartition aléatoire menée en vue d'évaluer l'innocuité, le profil de tolérance et la pharmacocinétique de l'ertapénem après injection intramusculaire (IM) d'une dose unique croissante de 0,25, de 0,5 et de 1 g. Pour les sujets du groupe A : dose unique de 0,25 g (ou placebo) à la période 1 et de 1 g (ou placebo) à la période 2. Pour les sujets du groupe B : dose unique de 0,5 g (ou placebo) à la période 1 et de 1 g (ou placebo) à la période 2.	0,25, 0,5 et 1 g (n = 8)	11/8 S (4 F, 4 H/2 A, 5 C, 1 Hp)	En comparaison des données historiques, les profils plasmatiques après une dose de 1 g d'ertapénem sont similaires 3 heures après la dose, qu'elle soit administrée par voie IM ou IV, et la biodisponibilité de la dose IM serait près de 100 %.

Étude	Dose (n = N^{bre} de patients évalués)	N^{bre} de patients inscrits[†]/ N^{bre} de patients évalués (Sexe/Race)[‡]	Résultats et conclusions
Étude au su portant sur une dose IV unique de 1 g de ^{14}C-ertapénem chez des hommes et des femmes en bonne santé. On a prélevé des échantillons de sang jusqu'à 48 heures après la dose et des échantillons d'urine jusqu'à 168 heures après la dose, en vue de mesurer les concentrations d'ertapénem et de radioactivité. Des échantillons de selles ont aussi été prélevés à des moments déterminés jusqu'à 168 heures après la dose pour déceler la radioactivité.	1 g de ^{14}C-ertapénem Environ 104 µCi de radioactivité par dose 20 mg/mL de ^{14}C-ertapénem (n = 7)	7/7 S (3 F, 4 H/4 N, 2 C, 1 Hp)	La radioactivité plasmatique était constituée surtout d'ertapénem radiomarqué (environ 94 %) après une perfusion IV de 1 g. La radioactivité totale décelée dans l'urine et les fèces indique que la majorité (environ 80 %) est excrétée dans l'urine et un faible taux (environ 10 %) dans la bile/les fèces. L'équilibre massique est atteint après une dose IV unique. L'ertapénem et son métabolite à cycle ouvert, le L-774183, totalisent ensemble 95 % de la radioactivité excrétée dans l'urine, chacun dans une proportion à peu près égale. Plusieurs autres composants radioactifs mineurs sont décelés dans l'urine, chacun à un taux d'environ 1 % ou moins de la dose administrée.
Étude en 2 périodes menée au su en vue d'évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et le profil de tolérance de l'ertapénem chez des patients présentant divers degrés définis d'insuffisance rénale (IR). Période 1 : on a administré une dose unique de 1 g d'ertapénem en perfusion IV de 30 minutes à 4 groupes de patients présentant 4 degrés différents d'IR : légère, modérée, grave et au stade terminal. Pour les patients présentant une IR au stade terminal, la période 1 coïncidait avec une journée sans dialyse.	1 g (IR légère n = 6; IR modérée n = 7; IR grave n = 6; IR au stade terminal n = 7) IR fondée sur la clairance de la créatinine : 60 à 90 mL/min/ 1,73 m^2 (IR légère); 31 à 59 mL/min/ 1,73 m^2 (IR modérée); 5 à 30 mL/min/ 1,73 m^2 (IR grave); < 10 mL/min/ 1,73 m^2 (IR au stade terminal et hémodialyse).	26/24 P[§] (13 F, 11 H/11 N, 11 C, 1 Hp, 1 AM)	Dans les cas d'IR au stade terminal, les concentrations plasmatiques d'ertapénem ont augmenté après une dose IV unique de 1 g (ASC environ 2,9 fois plus élevée par rapport aux données regroupées des témoins – jeunes adultes et personnes âgées en bonne santé). La dose recommandée chez ces patients est de 0,5 g une fois par jour (au lieu de 1 g). Dans les cas d'IR grave, les concentrations plasmatiques d'ertapénem ont augmenté après une dose IV unique de 1 g (ASC environ 2,6 fois plus élevée par rapport aux données regroupées du groupe témoin). La dose recommandée chez ces patients est de 0,5 g une fois par jour (au lieu de 1 g). Dans les cas d'IR modérée, les concentrations plasmatiques d'ertapénem après une dose IV

Étude	Dose (n = N^{bre} de patients évalués)	N^{bre} de patients inscrits[†]/ N^{bre} de patients évalués (Sexe/Race)[‡]	Résultats et conclusions
Période 2 : les patients présentant une IR au stade terminal ont reçu une dose unique de 1 g d'ertapénem immédiatement avant le début de l'hémodialyse.			unique de 1 g étaient semblables ($ASC_{0-\infty}$ environ 1,5 fois plus élevée par rapport aux données regroupées des témoins). Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez ces patients. Dans les cas d'IR légère, les concentrations plasmatiques d'ertapénem après une dose IV unique de 1 g étaient semblables par rapport aux données regroupées des témoins. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez ces patients. Dans les cas d'IR au stade terminal, les concentrations plasmatiques d'ertapénem total ont diminué lorsque la dose IV unique de 1 g était administrée immédiatement avant l'hémodialyse plutôt qu'une journée sans dialyse; environ 30 % de la dose se retrouvaient dans le dialysat. Si la perfusion d'ertapénem a lieu au moins 6 heures avant l'hémodialyse, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si elle a lieu dans les 6 heures qui précèdent l'hémodialyse, on recommande d'administrer après la séance d'hémodialyse une dose additionnelle égale à 30 % de la dose quotidienne.
Étude croisée, en 2 parties et 3 périodes, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, portant sur une dose unique (Partie A) et des doses multiples (Partie B), en vue d'évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et le profil de tolérance de l'ertapénem administré par voie IM chez des sujets en bonne santé.	Partie A (n = 18) 1 g – voie IM – perfusion IV de 30 minutes – perfusion IV de 2 heures	Partie A 22/18 S (6 F, 12 H/1 A, 9 N, 6 C, 2 Hp)	Les $ASC_{0-\infty}$ ont été similaires après l'administration de 1 g d'ertapénem par voie IM et par voie IV. La biodisponibilité d'une dose IM est de 92 %. On peut donc utiliser indifféremment les voies IM et IV, puisqu'on présume qu'elles donnent toutes deux des résultats comparables. Aucune accumulation d'ertapénem observée après l'administration IM de 1 g par jour pendant 7 jours. Après une dose IM

Étude	Dose (n = N^{bre} de patients évalués)	N^{bre} de patients inscrits[†]/ N^{bre} de patients évalués (Sexe/Race)[‡]	Résultats et conclusions
Partie A : étude croisée en 3 périodes, portant sur l'administration d'une dose unique. Les sujets à jeun ont reçu trois doses uniques de 1 g d'ertapénem (ou du placebo) administrées par voie IM, par perfusion IV de 30 minutes et par perfusion IV de 2 heures durant les périodes 1 à 3 selon un ordre symétrique établi au hasard. Partie B : les sujets à jeun ont reçu par voie IM une dose de 1 g d'ertapénem (ou d'un placebo) 1 fois par jour pendant 7 jours.	Partie B (n = 17) 1 g par voie IM	Partie B 22/17 S (6 F, 11 H/1 A, 7 N, 7 C, 2 Hp)	de 1 g, le délai pour atteindre des concentrations plasmatiques d'ertapénem total > 4 µg/mL a été légèrement plus long qu'après une dose IV (18,1 *vs* 16,9 heures, respectivement). Les concentrations urinaires d'ertapénem étaient élevées (> 16 µg/mL pour toutes les évaluations après la dose) à la suite de l'administration d'une dose de 1 g par voie IM ou IV.
Étude menée au su portant sur l'administration de doses multiples en vue d'évaluer la pénétration de l'ertapénem dans le liquide phlycténulaire après 3 administrations quotidiennes d'une dose de 1 g par voie IV. Une bulle de succion a été formée comme témoin avant la dose du jour 1, et 10 bulles uniformes 12 heures avant la dose du 3e jour. Au jour 3, la dose IV a été administrée 12 heures après la formation des bulles de succion. Après l'administration IV, on a prélevé du liquide phlycténulaire et du plasma en vue d'y mesurer les concentrations d'ertapénem.	1 g (n = 12)	13/12 S (2 F, 10 H/12 C)	Après 3 doses quotidiennes IV de 1 g, la concentration d'ertapénem total dans le liquide phlycténulaire dépasse 4 µg/mL (CMI_{90} des bactéries généralement sensibles) pendant presque tout l'intervalle de 24 heures. Les concentrations maximales dans le liquide phlycténulaire sont beaucoup plus élevées que cette valeur de la CMI_{90} (environ 6 fois). Le rapport moyen ASC-liquide phlycténulaire: ASC-plasma (0,61) indique que l'ertapénem pénètre bien dans les bulles de succion cutanées. Après 3 doses quotidiennes IV de 1 g, les concentrations d'ertapénem total dans le liquide phlycténulaire semblent adéquates pour traiter les infections compliquées de la peau causées par des bactéries généralement sensibles.

Étude	Dose (n = N^{bre} de patients évalués)	N^{bre} de patients inscrits[†]/ N^{bre} de patients évalués (Sexe/Race)[‡]	Résultats et conclusions
Étude croisée, en 2 périodes, menée au su et avec répartition aléatoire. Traitement A : 5 doses de 500 mg de probénécide toutes les 6 heures (1 comprimé à 500 mg) suivies, 6 heures après la 5e dose, d'une dose IV unique de 1 g d'ertapénem et de 4 autres doses de 500 mg de probénécide toutes les 6 heures. Traitement B : 1 dose IV unique de 1 g d'ertapénem.	<u>Traitement A</u> 1 g de MK-0826 500 mg de probénécide (n = 14) <u>Traitement B</u> 1 g de MK-0826 (n = 14)	14/14 S (7 F, 7 H/4 N, 10 C)	Le probénécide, un inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, a entraîné une diminution de la clairance rénale de l'ertapénem libre d'environ 54 %. Le probénécide a entraîné une légère augmentation des concentrations plasmatiques d'ertapénem total (hausse de l'$ASC_{0-\infty}$ de 25 %) et de la demi-vie de l'ertapénem total (de 4,03 à 4,80 heures). L'administration conjointe d'ertapénem et de probénécide en vue d'accroître la demi-vie de l'ertapénem n'est pas recommandée.

[†] Traitement actif seulement (les sujets ayant reçu le placebo n'ont pas été inclus dans le nombre de sujets inscrits).
[‡] Sexe et race des sujets/patients évalués : S = Sujets en bonne santé, P = Patients, H = Hommes, F = Femmes, A = Asiatiques, N = Noirs, C = Caucasiens, CB = Cubains, Hp = Hispaniques, PS = Habitants des îles du Pacifique-Sud, CH = Cholos, AM = Amérindiens, AU = Autres.
[§] Inclus parmi les patients en raison d'un dysfonctionnement organique, non en raison d'une infection bactérienne.

Élimination rénale/hémodialyse
Le probénécide, un inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, a entraîné une diminution d'environ 54 % de la clairance rénale de l'ertapénem libre (clairance rénale moyenne de 203,7 mL/min en l'absence de probénécide et de 94,5 mL/min en présence de probénécide). Ces résultats laissent présumer que la sécrétion tubulaire et la filtration glomérulaire passive constituent des voies importantes de la clairance rénale de l'ertapénem.

Dans une étude clinique auprès de patients ayant reçu une dose IV unique de 1 g d'ertapénem administré immédiatement avant la dialyse, on a retrouvé environ 30 % de la dose dans le dialysat.

Études pharmacocinétiques *in vitro*
La faible pénétration de l'ertapénem dans les érythrocytes pourrait s'expliquer par la fixation importante de ce médicament aux protéines plasmatiques et par la polarité ($\log_{10} p < -2$) de l'ertapénem, qui limitent sa capacité à traverser la membrane cellulaire des érythrocytes.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Avant la reconstitution
Entreposer la poudre lyophilisée à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

Solution reconstituée et solution de perfusion
Une fois reconstitué, INVANZ® doit être dilué immédiatement dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration). Il peut alors être entreposé à la température ambiante (25 °C) pour une utilisation dans les 6 heures qui suivent, ou au réfrigérateur (5 °C) pendant 24 heures pour une utilisation dans les 4 heures qui suivent son retrait du réfrigérateur. Les solutions d'INVANZ® (ertapénem sodique) ne doivent pas être congelées (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

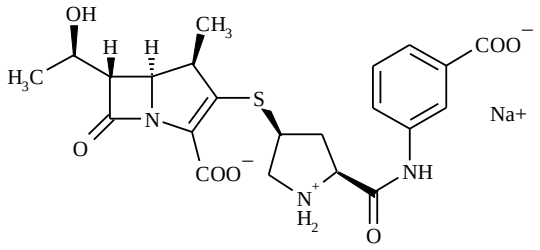
Substance pharmaceutique

Nom propre : Ertapénem sodique

Nom chimique : [1] Acide 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique, 3-[[5-[[[3-carboxyphényl]amino]carbonyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-, sous forme de sel monosodique, [4*R*-[3[3*S**,5*S**], 4α,5ß,6ß[*R**]]]; [2] Acide [4*R*,5*S*,6*S*]-3-[[[3*S*,5*S*]-5-[[*m*-carboxyphényl]carbamoyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-6-[[1*R*]-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabi-cyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique, sous forme de sel monosodique.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{24}N_3NaO_7S$; 497,50

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'ertapénem sodique se présente sous forme de poudre hygroscopique, légèrement cristalline, de couleur variant de blanc à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau et dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, presque insoluble dans l'éthanol et insoluble dans l'acétate d'isopropyle et le tétrahydrofuranne.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Adultes

Infections intra-abdominales compliquées

Tableau 15 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude de base portant sur les infections intra-abdominales compliquées

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
017	Étude clinique multicentrique contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire. Patients stratifiés en deux groupes au départ : appendicite locale compliquée (strate 1) et toute autre infection intra-abdominale compliquée, y compris les infections du côlon, de l'intestin grêle et des voies biliaires et les cas de péritonite diffuse (strate 2).	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie IV) pendant 5 à 14 jours *vs* Association pipéracilline/tazobactam (3,375 g toutes les 6 heures par voie IV)	665 patients	17-92	140/255

Résultats

Tableau 16 – Taux de succès clinique et microbiologique dans l'infection intra-abdominale compliquée – étude 017

	Ertapénem n/N (%)	Comparateur n/N (%)	IC à 95 % pour la différence
1 à 2 semaines après le traitement	190/212 (89,6 %)	162/196 (82,7 %)	-
4 à 6 semaines après le traitement (test de confirmation de guérison)†	176/203 (86,7 %)	157/193 (81,2 %)	(-2,2, 13,1)
Test de confirmation de guérison (Strate 1)	85/94 (90,4 %)	82/91 (90,1 %)	-
Test de confirmation de guérison (Strate 2)	91/109 (83,5 %)	75/102 (73,5 %)	-

† Pourcentages et IC à 95 % pour l'étude 017 (test de confirmation de guérison) calculés d'après un modèle statistique ajusté en fonction des strates.

Tableau 17 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison chez les adultes évaluables sur le plan microbiologique traités pour une infection intra-abdominale compliquée, selon les bactéries pathogènes – étude 017

Bactérie pathogène	Ertapénem % (n/N)*	Comparateur % (n/N)*
Escherichia coli	86,7 (137/158)	80,0 (108/135)
Clostridium clostridioforme	89,5 (17/19)	90,5 (19/21)

Bactérie pathogène	Ertapénem % (n/N)*	Comparateur % (n/N)*
Eubacterium lentum	90,5 (19/21)	83,3 (10/12)
Peptostreptococcus spp.	80,6 (29/36)	88,5 (23/26)
Bacteroides fragilis	82,9 (63/76)	82,4 (56/68)
Bacteroides distasonis	78,9 (15/19)	96,0 (24/25)
Bacteroides ovatus	95,2 (20/21)	90,9 (20/22)
Bacteroides uniformis	95,5 (21/22)	90,5 (19/21)
Bacteroides thetaiotaomicron	87,2 (41/47)	85,3 (29/34)
* Nombre d'isolats démontrant une réponse favorable/Nombre total d'isolats.		

Infections compliquées de la peau et des structures cutanées

Tableau 18 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude de base portant sur les infections compliquées de la peau et des structures cutanées

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Plage d'âge	Sexe (hommes/ femmes)
016	Étude clinique multicentrique contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie IV) pendant 7 à 14 jours *vs*	540 patients*	18-99	351/189
		Association pipéracilline/ tazobactam (3,375 g toutes les 6 heures par voie IV) pendant 7 à 14 jours			
* Incluant patients traités pour un abcès profond des tissus mous, une infection de plaies post-traumatiques et une cellulite avec écoulement purulent.					

Résultats

Tableau 19 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison dans les infections compliquées de la peau et des structures cutanées – étude 016

	Ertapénem n/N (%)	Comparateur n/N (%)	IC à 95 % pour la différence
10 à 21 jours après le traitement (test de confirmation de guérison)†	152/185 (82,4 %)	147/174 (84,4 %)	(-10,2, 6,2)
Abcès profonds des tissus mous	29/30 (96,7 %)	34/36 (94,4 %)	-
Infections de plaies post-traumatiques	25/30 (83,3 %)	22/26 (84,6 %)	-
Cellulite avec écoulement purulent	27/29 (93,1 %)	21/24 (87,5 %)	-
† Pourcentages et IC à 95 % pour l'étude 016 (test de confirmation de guérison) calculés d'après un modèle statistique ajusté en fonction des strates.			

Tableau 20 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison chez les adultes évaluables sur le plan clinique traités pour une infection compliquée de la peau et des structures cutanées, selon les bactéries pathogènes – étude 016

Bactérie pathogène	Ertapénem % (n/N)*	Comparateur % (n/N)*
Staphylococcus aureus	76,1 (54/71)	78,9 (56/71)
Streptococcus pyogenes	81,3 (13/16)	93,8 (15/16)
Escherichia coli	94,1 (16/17)	80,0 (12/15)
Peptostreptococcus spp.	87,1 (27/31)	90,9 (20/22)
* Nombre d'isolats démontrant une réponse favorable/Nombre total d'isolats.		

Infections du pied diabétique

Tableau 21 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude clinique portant sur les infections du pied diabétique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée*	Nombre de sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe (hommes/ femmes)
034	Ertapénem évalué chez des adultes traités pendant 28 jours ou moins pour une infection du pied diabétique en l'absence d'ostéomyélite dans le cadre d'une étude clinique multicentrique menée à double insu et avec répartition aléatoire aux États-Unis. La plupart des patients présentaient une infection du pied diabétique non ischémique de grade 1 ou 2 selon le système de classification du *Texas Health Sciences Centre*.	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie IV) *vs* Association pipéracilline/ tazobactam (3,375 g toutes les 6 heures par voie IV)	586 patients**	59,2 ans (22-94)	370/206

* Dans les deux groupes, il était permis de remplacer le traitement IV par l'association amoxicilline/clavulanate administrée par voie orale après le jour 5 du traitement d'une durée maximale de 28 jours (traitement parentéral et traitement oral). La plupart des patients ont reçu un traitement d'appoint approprié, notamment un débridement, un drainage de la plaie et des compresses imprégnées d'une solution physiologique salée comme il est généralement recommandé dans les cas d'infection du pied diabétique. Les patients chez qui on soupçonnait une ostéomyélite étaient admissibles si toute la partie de l'os infectée avait été enlevée dans les deux jours précédant le début du traitement à l'étude, de préférence durant la période préliminaire de l'étude. Les investigateurs pouvaient ajouter un traitement au su au moyen de la vancomycine dans les cas où des entérocoques ou *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) avaient été décelés chez un patient présentant une infection polymicrobienne ou dans les cas d'antécédents d'infection par SARM si, de l'avis de l'investigateur, un tel traitement additionnel était indiqué.

** Cinq cent quatre-vingt-six (586) patients ont été répartis au hasard en deux groupes de traitement : 289 ont été traités au moyen de l'ertapénem et 287 ont reçu l'association pipéracilline/tazobactam. Dix (10) patients ont été répartis au hasard dans ces deux groupes de traitement (6 dans le groupe ertapénem et 4 dans le groupe pipéracilline/tazobactam), sans toutefois recevoir le traitement à l'étude par voie parentérale.

Résultats

Tableau 22 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison* dans les infections du pied diabétique – étude 034

	Ertapénem n/N (%)	Comparateur n/N (%)	IC à 95 %
10 jours après le traitement (test de confirmation de guérison)	153/204 (75,0 %)	143/202 (70,8 %)	(-4,5, 12,8)

* La confirmation de guérison était définie comme une réponse clinique favorable (disparition de l'ensemble ou de la plupart des signes et symptômes de l'infection initiale) dans la population évaluable sur le plan clinique lors de la visite de suivi 10 jours après le traitement.

Tableau 23 – Taux de succès clinique lors de la visite après le traitement chez les adultes évaluables sur le plan clinique traités pour une infection du pied diabétique, selon les bactéries pathogènes – étude 034

Bactérie pathogène	Ertapénem % (n/N)*	Comparateur % (n/N)*
Staphylococcus aureus (SASM)**	70,8 (51/72)	71,0 (49/69)
Peptostreptococcus spp.	78,7 (48/61)	68,5 (37/54)

* n/N = Nombre d'infections par cette bactérie pathogène reliées à une issue favorable/nombre d'infections par cette bactérie pathogène évaluées.

** SASM = *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline.

Pneumonie extra-hospitalière

Tableau 24 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur la pneumonie extra-hospitalière

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée*	Nombre de sujets	Plage d'âge	Sexe (hommes/ femmes)
018	Étude clinique de base, multicentrique, contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie parentérale) *vs*	502 patients	17-96	287/215
		Ceftriaxone (1 g une fois par jour par voie parentérale)			
020	Étude clinique complémentaire, multicentrique, contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie parentérale) *vs*	364 patients	18-97	223/141
		Ceftriaxone (1 g une fois par jour par voie parentérale)			

* Pour l'un et l'autre de ces schémas thérapeutiques, il était possible de remplacer le traitement initial par l'association amoxicilline/clavulanate administrée par voie orale pour un traitement d'une durée totale de 10 à 14 jours (voies parentérale et orale).

Résultats

Tableau 25 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison dans la pneumonie extra-hospitalière – données regroupées des études 018 et 020

	Ertapénem n/N (%)	Comparateur n/N (%)	IC à 95 % pour la différence
7 à 14 jours après le traitement (test de confirmation de guérison)†	335/364 (91,9 %)	270/294 (92,0 %)	(-4,5, 4,4)
† Pourcentages et IC à 95 % pour les données regroupées des études 018 et 020 (test de confirmation de guérison) calculés d'après un modèle statistique ajusté en fonction des strates.			

Tableau 26 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison chez les adultes évaluables sur le plan microbiologique traités pour une pneumonie extra-hospitalière, selon les bactéries pathogènes – données regroupées des études 018 et 020

Bactérie pathogène	Ertapénem % (n/N)*	Comparateur % (n/N)*
Streptococcus pneumoniae	89,6 (86/96)	93,7 (74/79)
Haemophilus influenzae	87,9 (29/33)	93,5 (29/31)
Moraxella catarrhalis	90,0 (27/30)	88,9 (24/27)
* Nombre d'isolats démontrant une réponse favorable/Nombre total d'isolats.		

Infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite

Tableau 27 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur les infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée*	Nombre de sujets	Plage d'âge	Sexe (hommes/ femmes)
014	Étude clinique de base, multicentrique, contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire. Patients stratifiés au début de l'étude en deux groupes : pyélonéphrite et toute autre infection urinaire compliquée.	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie parentérale) *vs*	592 patients	17-98	189/403
		Ceftriaxone (1 g une fois par jour par voie parentérale)			
021	Étude clinique complémentaire, multicentrique, contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire. Patients stratifiés au début de l'étude en deux groupes : pyélonéphrite et toute autre infection urinaire compliquée.	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie parentérale) *vs*	258 patients	18-90	109/149
		Ceftriaxone (1 g une fois par jour par voie parentérale)			
* Pour l'un et l'autre de ces schémas thérapeutiques, il était possible de remplacer le traitement initial par la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour) administrée par voie orale pour un traitement d'une durée totale de 10 à 14 jours (voies parentérale et orale).					

Résultats

Tableau 28 – Taux de succès microbiologique dans les infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite – données regroupées des études 014 et 021

	Ertapénem n/N (%)	Comparateur n/N (%)	IC à 95 % pour la différence
5 à 9 jours après le traitement (test de confirmation de guérison)†	229/256 (89,4 %)	204/224 (91,1 %)	(-7,4, 4,0)
Strate – Pyélonéphrite	116/127 (91,3 %)	99/106 (93,4 %)	-
† Pourcentages et IC à 95 % pour les données regroupées des études 014 et 021 (test de confirmation de guérison) calculés d'après un modèle statistique ajusté en fonction des strates.			

Tableau 29 – Taux d'éradication lors du test de confirmation de guérison chez les adultes évaluables sur le plan microbiologique traités pour une infection urinaire compliquée, selon les bactéries pathogènes – données regroupées des études 014 et 021

Bactérie pathogène	Ertapénem % (n/N)*	Comparateur % (n/N)*
Escherichia coli	92,1 (176/191)	92,3 (143/155)
Klebsiella pneumoniae	85,7 (24/28)	96,0 (24/25)
Proteus mirabilis	75,0 (9/12)	87,5 (7/8)
* Nombre d'isolats démontrant une réponse favorable/Nombre total d'isolats.		

Infections pelviennes aiguës, y compris l'endomyométrite du post-partum, l'avortement septique et les infections gynécologiques postopératoires

Tableau 30 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude clinique de base portant sur les infections pelviennes aiguës, y compris l'endomyométrite du post-partum, l'avortement septique et les infections gynécologiques postopératoires

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Plage d'âge
023	Étude clinique, multicentrique, contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire	Ertapénem (1 g une fois par jour par voie IV) pendant 3 à 10 jours *vs*	412 patientes, parmi lesquelles 350 présentaient une infection obstétricale/ du post-partum et 45, un avortement septique	15-68
		Association pipéracilline/tazobactam (3,375 g toutes les 6 heures par voie IV) pendant 3 à 10 jours		

Résultats

Tableau 31 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison dans les infections pelviennes aiguës, y compris l'endomyométrite du post-partum, l'avortement septique et les infections gynécologiques postopératoires – étude 023

	Ertapénem n/N (%)	Comparateur n/N (%)	IC à 95 % pour la différence
2 à 4 semaines après le traitement (test de confirmation de guérison)†	153/163 (93,9 %)	140/153 (91,5 %)	(-4,0, 8,8)
† Pourcentages et IC à 95 % pour l'étude 023 (test de confirmation de guérison) calculés d'après un modèle statistique ajusté en fonction des strates.			

Tableau 32 – Taux de succès clinique lors du test de confirmation de guérison chez les adultes évaluables sur le plan microbiologique traités pour une infection pelvienne aiguë, selon les bactéries pathogènes – étude 023

Bactérie pathogène	Ertapénem % (n/N)*	Comparateur % (n/N)*
Streptococcus agalactiae	90,9 (10/11)	93,8 (15/16)
Escherichia coli	87,8 (36/41)	92,3 (36/39)
Peptostreptococcus spp.	96,4 (80/83)	92,7 (76/82)
Bacteroides fragilis	100 (15/15)	95,0 (19/20)
Porphyromonas asaccharolytica	92,9 (13/14)	92,3 (12/13)
Prevotella spp.	96,3 (52/54)	92,0 (46/50)
* Nombre d'isolats démontrant une réponse favorable/Nombre total d'isolats.		

Prophylaxie de l'infection du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente

Tableau 33 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude clinique portant sur la prophylaxie dans les cas d'une chirurgie colorectale (population évaluable)

N° d'étude	Conception de l'étude†	Groupes de traitement, posologie et durée	Plage d'âge (âge moyen)	Nombre de sujets	Sexe (hommes/ femmes)
039	Étude multicentrique prospective et menée à double insu (insu interne) et avec répartition aléatoire dans le but d'évaluer le profil d'innocuité, d'efficacité et de tolérance de l'ertapénem sodique et celui du céfotétane dans la prophylaxie de l'infection du site opératoire à la suite d'une chirurgie colorectale non urgente	Administration, 60 minutes avant la première incision chirurgicale prévue, d'une seule dose du médicament à l'étude par perfusion IV pendant 30 minutes			
		Ertapénem : 1 g	23 à 92 ans (63)	338	190/148
		Céfotétane : 2 g	21 à 94 ans (62)	334	176/158
† Dans cette étude, après répartition aléatoire, 500 patients ont reçu l'ertapénem et 502 patients ont reçu le céfotétane. Pour faire partie de la population évaluable, le patient devait avoir reçu une dose complète du médicament à l'étude administré par perfusion sur une période de 30 minutes dans les 2 heures précédant l'incision et dans les 6 heures précédant la fin de l'intervention chirurgicale, avec une période adéquate pour compléter la préparation intestinale avant l'intervention. Une préparation adéquate des intestins comprenait : l'administration de préparations osmotiques orales contenant une solution de polyéthylèneglycol ou l'administration de préparations orales de phosphate de sodium. Aux fins de l'analyse principale, la prophylaxie était considérée comme étant un échec chez les patients ayant présenté une infection confirmée du site opératoire, chez ceux ayant présenté une fuite anastomotique ou chez ceux pour qui une utilisation inexpliquée d'antibiotiques a été nécessaire après l'intervention.					

Résultats

Tableau 34 – Proportion de patients présentant une réponse clinique favorable 4 semaines après le traitement (population évaluable) [estimation†] – étude 039

Groupe de traitement						Différence estimée† (A – B)	
Ertapénem (A) (N = 338)			Comparateur (B) (N = 334)				
	Réponse estimée†			Réponse estimée†			
n	%	(IC à 95 %)	n	%	(IC à 95 %)	%	(IC à 95 %) valeur p
243	72,0	(67,2, 76,8)	191	57,2	(51,9, 62,6)	14,8	(7,5, 21,9) p < 0,001

† Les pourcentages, les intervalles de confiance et les valeurs p ont été calculés à l'aide d'une méthodologie proposée par Miettinen et Nurminen, qui pondère l'intervention chirurgicale effectuée (intervention intrapéritonéale ou résection abdominopérinéale) à l'aide de la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel. L'interaction entre le traitement et l'intervention chirurgicale n'était pas significative (p > 0,10).
N = Nombre de patients évaluables dans chaque groupe de traitement.
n = Nombre de patients évaluables présentant une réponse clinique favorable dans chaque groupe de traitement.
IC = Intervalle de confiance.

Tableau 35 – Proportion de patients présentant une réponse clinique favorable 4 semaines après le traitement selon l'intervention chirurgicale (population évaluable) – étude 039

Intervention chirurgicale	Groupe de traitement						Différences observées (A – B)	
	Ertapénem (A) (N = 338)			Comparateur (B) (N = 334)				
	Réponse observée			Réponse observée				
	n/m	%	(IC à 95 %)	n/m	%	(IC à 95 %)	%	(IC à 95 %)
Intrapéritonéale	185/253	73,1	(67,2, 78,5)	150/265	56,6	(50,4, 62,7)	16,5	(8,3, 24,5)
Abdominopérinéale	58/85	68,2	(57,2, 77,9)	41/69	59,4	(46,9, 71,1)	8,8	(-6,4, 23,9)

N = Nombre de patients évaluables dans chaque groupe de traitement.
n/m = Nombre de patients évaluables présentant une réponse favorable/nombre de patients évaluables soumis à l'analyse.
IC = Intervalle de confiance.

Tableau 36 – Proportion de patients présentant une réponse clinique favorable 4 semaines après le traitement (population de l'analyse selon l'intention de traiter modifiée) [estimation†] – étude 039

Groupe de traitement						Différence estimée† (A – B)	
Ertapénem (A) (N = 451)			Comparateur (B) (N = 450)				
	Réponse estimée†			Réponse estimée†			
n	%	(IC à 95 %)	n	%	(IC à 95 %)	%	(IC à 95 %) valeur p
269	59,8	(55,2, 64,3)	221	49,1	(44,4, 53,7)	10,7	(4,2, 17,1) p < 0,001

† Les pourcentages, les intervalles de confiance et les valeurs p ont été calculés à l'aide d'une méthodologie proposée par Miettinen et Nurminen, qui pondère l'intervention chirurgicale effectuée (intervention intrapéritonéale ou résection abdominopérinéale) à l'aide de la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel. L'interaction entre le traitement et l'intervention chirurgicale n'était pas significative (p > 0,10).
N = Nombre de patients qui satisfont aux conditions de l'analyse selon l'intention de traiter modifiée dans chaque groupe de traitement.
n = Nombre de patients qui satisfont aux conditions de l'analyse selon l'intention de traiter modifiée et qui présentent une réponse clinique favorable dans chaque groupe de traitement.
IC = Intervalle de confiance.

Tableau 37 – Proportion de patients chez qui la prophylaxie a échoué 4 semaines après le traitement selon la cause de l'échec (population évaluable) – étude 039

Cause de l'échec	Groupe de traitement				Différence estimée† (A – B)
	Ertapénem (A) (N = 338)		Comparateur (B) (N = 334)		
	Réponse estimée†		Réponse estimée†		
	n	% (IC à 95 %)	n	% (IC à 95 %)	% (IC à 95 %)
Toute cause	95	28,0 (23,2, 32,8)	143	42,8 (37,4, 48,1)	-14,8 (-21,9, -7,5)‡
Infection du site opératoire	62	18,1 (14,0, 22,2)	104	31,1 (26,1, 36,1)	-13,0 (-19,5, -6,5)‡
Infection liée à l'organe/espace	4	1,2 (0,0, 2,3)	12	3,7 (1,7, 5,7)	-2,5 (-5,2, -0,2)
Infection profonde du site d'incision	13	3,7 (1,7, 5,8)	17	5,1 (2,7, 7,4)	-1,3 (-4,7, 1,9)
Infection superficielle du site d'incision	45	13,1 (9,5, 16,8)	75	22,4 (17,9, 26,8)	-9,2 (-15,0, -3,5)
Utilisation inexpliquée d'antibiotiques	23	6,9 (4,2, 9,6)	25	7,5 (4,7, 10,3)	-0,6 (-4,6, 3,4)
Fuite anastomotique	10	3,0 (1,2, 4,8)	14	4,2 (2,0, 6,3)	-1,1 (-4,2, 1,8)

† Les pourcentages, les intervalles de confiance et les valeurs p ont été calculés à l'aide d'une méthodologie proposée par Miettinen et Nurminen, qui pondère l'intervention chirurgicale effectuée (intervention intrapéritonéale ou résection abdominopérinéale) à l'aide de la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel. L'interaction entre le traitement et l'intervention chirurgicale n'était pas significative (p > 0,10).
‡ La différence entre les traitements était significative sur le plan statistique (p < 0,001).
N = Nombre de patients évaluables dans chaque groupe de traitement.
n = Nombre de patients évaluables dans la catégorie d'échec.
IC = Intervalle de confiance.

Enfants

On a principalement évalué l'innocuité de l'ertapénem et, en second lieu, son efficacité dans des études multicentriques comparatives avec répartition aléatoire auprès de patients de 3 mois à 17 ans présentant une pneumonie extra-hospitalière, une infection urinaire, une infection de la peau et des tissus mous, une infection intra-abdominale ou une infection pelvienne aiguë.

Tableau 38 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques chez les enfants

Nº d'étude	Conception de l'étude	Groupes de traitement et posologie†	Plage d'âge‡ (âge moyen)	Nombre de sujets‡	Sexe‡ (garçons/ filles)
036	Étude à double insu, multicentrique (aux États-Unis et à l'échelle mondiale) chez des enfants présentant une infection urinaire, une infection de la peau et des tissus mous ou une pneumonie extra-hospitalière	Ertapénem : 3 mois à 12 ans (15 mg/kg IV toutes les 12 heures; maximum : 1 g/jour) 13 à 17 ans (1 g IV 1 fois par jour) Ceftriaxone : 3 mois à 12 ans (50 mg/kg/jour IV répartis en deux doses; maximum : 2 g/jour) 13 à 17 ans (50 mg/kg/jour IV en 1 seule dose; maximum : 2 g/jour)	3 à 23 mois (12,3) 2 à 12 ans (5,1) 13 à 17 ans (14,5)	152 225 25	(161/241)

Nº d'étude	Conception de l'étude	Groupes de traitement et posologie†	Plage d'âge‡ (âge moyen)	Nombre de sujets‡	Sexe‡ (garçons/ filles)
038	Étude au su, multicentrique (aux États-Unis et à l'échelle mondiale) chez des enfants présentant une infection intra-abdominale ou une infection pelvienne aiguë	Ertapénem : 3 mois à 12 ans (15 mg/kg IV toutes les 12 heures; maximum : 1 g/jour) 13 à 17 ans (1 g IV 1 fois par jour)	3 à 23 mois 2 à 12 ans (7,8) 13 à 17 ans (15,2)	0 47 58	(40/65)
		Ticarcilline/clavulanate : < 60 kg (50 mg/kg); 4 ou 6 fois par jour > 60 kg (3,0 g); 4 ou 6 fois par jour			

† Dans l'étude 036, il était permis d'instaurer un traitement oral par l'association amoxicilline/clavulanate après au moins 3 jours de traitement parentéral si les critères définissant une réponse clinique étaient satisfaits, pour une durée totale de traitement pouvant atteindre 14 jours (parentéral et oral). Dans l'étude 038, le traitement oral n'était pas permis; la durée proposée du traitement parentéral était de 3 à 14 jours dans les cas d'infection pelvienne aiguë et de 5 à 14 jours dans les cas d'infection intra-abdominale.

‡ Nombre de patients qui ont reçu au moins 1 dose du traitement parentéral à l'étude.

Résultats :

Tableau 39 – Proportion d'enfants évaluables dans l'analyse selon le protocole ayant eu des résultats favorables† à la visite de confirmation de guérison – études 036 (pneumonie extra-hospitalière, infection urinaire, infection de la peau et des tissus mous) et 038 (infection intra-abdominale, infection pelvienne aiguë)

Infection	Ertapénem % (n/N)	Comparateur % (n/N)
Pneumonie extra-hospitalière	96,1 (74/77)	96,4 (27/28)
Infection urinaire	87,0 (40/46)	90,0 (18/20)
Infection de la peau et des tissus mous	95,5 (64/67)	100 (26/26)
Infection intra-abdominale‡	83,7 (36/43)	63,6 (7/11)
Infection pelvienne aiguë§	100 (23/23)	100 (4/4)

† Taux de réponse clinique favorable dans les cas d'infection de la peau et des tissus mous, de pneumonie extra-hospitalière, d'infection intra-abdominale et d'infection pelvienne aiguë. Taux de réponse microbiologique favorable dans les cas d'infection urinaire.

‡ Incluant les cas d'appendicite avec perforation ou compliquée.

§ Incluant les cas d'endomyométrite obstétricale postopératoire ou spontanée ou d'avortement septique.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Le spectre d'activité antibactérienne de l'ertapénem a été évalué *in vitro* au moyen des méthodes microbiologiques standard. Le tableau 40 présente l'activité antibactérienne *in vitro* de l'ertapénem à l'égard de 9 911 isolats prélevés dans le cadre des études de surveillance et des essais cliniques. Les rapports des concentrations minimales bactéricides (CMB) sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenus en bouillon (inoculum de 10^5 bactéries souches/mL) sont présentés au tableau 41. On a observé que l'activité de l'ertapénem était restreinte contre *Corynebacterium jeikeium*, *Pseudomonas* spp., *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Bacteroides distasonis* et *Clostridium difficile*. Les entérocoques et les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'ertapénem.

Tableau 40 – Sommaire de l'activité *in vitro* de l'ertapénem sur des isolats bactériens aérobies et anaérobies prélevés au cours des études cliniques de phases II et III sur l'efficacité (isolats provenant des études nord-américaines seulement)

		CMI de l'ertapénem en µg/mL		
Bactéries	**N**	**Plage des CMI**	**CMI_{50}**	**CMI_{90}**
Aérobies à Gram positif				
Corynebacterium spp.	34	0,008 à 32	0,5	32
Enterococcus faecalis	595	0,06 à > 64	8	16
Enterococcus faecium	211	0,125 à 64	32	32
Enterococcus gallinarum	16	8 à > 64	16	32
Enterococcus spp.	32	0,125 à 32	16	16
Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline*)	618	≤ 0,008 à 4	0,125	0,25
Staphylococcus aureus (résistant à la méthicilline*)	210	0,125 à > 32	16	32
Staphylococcus spp.	75	≤ 0,016 à 4	0,5	2
Staphylococcus, coagulase-négatif (sensible à la méthicilline*)	373	0,03 à > 32	0,25	2
Staphylococcus, coagulase-négatif (résistant à la méthicilline*)	404	0,06 à > 32	8	32
Streptococcus agalactiae	269	0,008 à > 16	0,06	0,06
Streptococcus ß-hémolytique	82	0,008 à 0,5	0,03	0,25
Streptococcus du groupe *milleri*	36	0,008 à 4	0,125	0,25
Streptococcus pneumoniae (sensible à la pénicilline[†])	475	0,004 à 0,125	0,016	0,03
Streptococcus pneumoniae (moyennement sensible à la pénicilline[†])	132	0,008 à 1	0,25	0,5
Streptococcus pneumoniae (résistant à la pénicilline[†])	149	0,12 à 4	1	2
Streptococcus pyogenes	317	0,004 à 2	0,008	0,016
Streptococcus viridans	42	≤ 0,016 à 8	0,125	1
Streptococcus du groupe *viridans*	66	≤ 0,016 à 4	0,25	2
Streptococcus spp.	37	≤ 0,008 à 4	0,06	2
Aérobies à Gram négatif				
Achromobacter xylosoxidans	15	0,06 à 0,5	0,125	0,5
Acinetobacter anitratus	12	2 à 8	4	8
Acinetobacter baumannii	104	0,5 à > 32	8	16
Acinetobacter spp.	26	≤ 0,016 à > 16	4	8
Aeromonas hydrophila	11	0,03 à 0,5	0,06	0,25
Burkholderia cepacia	18	4 à 32	16	32

		CMI de l'ertapénem en µg/mL		
Bactéries	**N**	**Plage des CMI**	**CMI_{50}**	**CMI_{90}**
Citrobacter diversus	33	0,008 à 0,125	0,008	0,016
Citrobacter freundii	190	0,008 à > 8	0,016	0,25
Citrobacter koserii	72	≤ 0,008 à 2	0,008	0,016
Enterobacter aerogenes	168	≤ 0,008 à > 32	0,06	0,25
Enterobacter cloacae	245	≤ 0,008 à 32	0,06	1
Escherichia coli	741	0,008 à 0,5	0,016	0,016
Haemophilus influenzae	493	≤ 0,008 à 0,5	0,03	0,06
Haemophilus parainfluenzae	76	≤ 0,008 à 1	0,03	0,125
Haemophilus spp. (autres que *H. influenzae*)	40	0,008 à 0,5	0,016	0,25
Klebsiella oxytoca	169	≤ 0,008 à 4	0,008	0,03
Klebsiella pneumoniae	460	0,008 à 32	0,016	0,03
Morganella morganii	142	≤ 0,008 à 2	0,03	0,06
Moraxella catarrhalis	221	0,004 à 0,25	0,008	0,016
Neisseria gonorrhoeae	20	0,004 à 0,03	0,008	0,03
Neisseria meningitidis	42	0,008 à 0,03	0,008	0,03
Pasteurella multocida	24	0,008 à 0,03	0,016	0,03
Proteus mirabilis	192	0,008 à 0,25	0,016	0,03
Proteus vulgaris	52	0,008 à 0,06	0,016	0,03
Providencia rettgeri	36	0,008 à 0,125	0,03	0,06
Providencia stuartii	50	0,016 à 8	0,06	0,125
Pseudomonas aeruginosa (sensible à l'imipénem)	233	0,125 à > 32	4	16
Pseudomonas aeruginosa (résistant à l'imipénem)	131	0,5 à > 32	16	32
Pseudomonas spp.	41	0,008 à 32	8	32
Salmonella du groupe A	48	0,008 à 0,06	0,008	0,008
Salmonella typhimurium (B)	23	0,008 à 0,03	0,008	0,008
Salmonella spp.	71	0,008 à 0,120	0,008	0,03
Serratia marcescens	132	0,008 à 32	0,03	0,125
Serratia spp.	43	0,016 à 0,25	0,03	0,125
Shigella sonnei	27	0,008	0,008	0,008
Shigella spp.	35	0,008 à 0,5	0,008	0,016
Stenotrophomonas maltophilia	66	1 à 32	32	32
Anaérobies				
Actinomyces israelii	11	0,06 à 2	0,125	1
Actinomyces odontolyticus	36	0,06 à 4	0,5	0,5
Actinomyces viscosus	15	0,06 à 1	0,125	0,5
Actinomyces spp.	15	0,008 à 2	0,25	1
Anaerobiospirillum thomasii	15	0,016 à 0,03	0,016	0,016
Bacteroides caccae	13	0,125 à 2	1	1
Bacteroides capillosus	12	0,03 à 0,25	0,06	0,25
Bacteroides distasonis	39	0,125 à 8	1	8
Bacteroides fragilis	206	0,016 à > 16	0,25	2
Bacteroides ovatus	55	0,25 à 8	1	2
Bacteroides tectum	17	0,016 à 0,25	0,03	0,125
Bacteroides thetaiotaomicron	92	0,06 à 4	1	2

		CMI de l'ertapénem en µg/mL		
Bactéries	**N**	**Plage des CMI**	**CMI_{50}**	**CMI_{90}**
Bacteroides uniformis	23	0,12 à 2	1	2
Bacteroides vulgatus	35	0,03 à 8	0,25	1
Bacteroides spp.	69	0,016 à > 16	0,125	1
Bilophila wadsworthia	22	0,016 à > 32	0,125	16
Campylobacter gracilis	11	0,016 à 0,25	0,06	0,125
Clostridium bifermentans	12	0,016 à 0,125	0,06	0,06
Clostridium butyricum	12	0,125 à 1	0,25	0,25
Clostridium cadaveris	11	0,008 à 0,016	0,016	0,0158
Clostridium clostridioforme	13	0,125 à 4	1	2
Clostridium difficile	39	0,004 à 8	1	4
Clostridium innocuum	20	0,008 à 8	2	4
Clostridium perfringens	57	0,004 à 0,125	0,03	0,125
Clostridium ramosum	18	0,25 à 2	1	2
Clostridium spp.	27	0,016 à 1	0,125	0,5
Eubacterium lentum	28	0,25 à 2	1	1
Fusobacterium mortiferum	11	0,06 à 0,125	0,06	0,125
Fusobacterium naviforme	10	0,016	0,016	0,016
Fusobacterium russii	12	0,016 à 0,03	0,016	0,0158
Fusobacterium varium	15	0,016 à 0,06	0,06	0,06
Fusobacterium spp.	14	0,008 à 2	0,25	0,5
Gardnerella vaginalis	11	0,06 à 2	0,125	2
Lactobacillus spp.	29	0,03 à > 32	1	16
Peptostreptococcus micros	12	0,016 à 0,06	0,03	0,06
Peptostreptococcus tetradius	30	≤ 0,004 à 4	0,04	1
Porphyromonas canoris	10	0,016	0,016	0,016
Porphyromonas gingivalis	14	0,016	0,016	0,016
Porphyromonas macacae	15	0,016 à 0,03	0,016	0,03
Prevotella bivia (Bacteroides bivus)	14	0,016 à 0,5	0,125	0,25
Prevotella heparinolytica	14	0,06 à 0,25	0,125	0,125
Prevotella melaninogenica	12	0,03 à 0,5	0,125	0,5
Prevotella oralis	12	0,06 à 1	0,125	1
Prevotella oris	13	0,03 à 0,5	0,125	0,25
Prevotella spp.	19	0,016 à 1	0,06	0,25
Propionobacterium acnes	25	0,03 à 4	0,125	0,25
Veillonella spp.	21	0,016 à 4	0,125	1
Total	9 911			
Aérobies à Gram positif	4 173			
Aérobies à Gram négatif	4 502			
Anaérobies	1 236			

* Selon le NCCLS (National Committee of Clinical Laboratory Standards), l'expression « résistant à la méthicilline » dans le cas des staphylocoques englobe la résistance aux pénicillines antistaphylococciques stables à l'égard des bêta-lactamases, alors que l'expression « sensible à la méthicilline » englobe la sensibilité à ces pénicillines. L'oxacilline, et non la méthicilline, est actuellement l'agent de choix pour

		CMI de l'ertapénem en µg/mL		
Bactéries	**N**	**Plage des CMI**	**CMI_{50}**	**CMI_{90}**
déterminer la sensibilité, mais l'expression « résistant à la méthicilline » est encore largement utilisée. Les souches de *Staphylococcus aureus* pour lesquelles la CMI de l'oxacilline est ≤ 2 µg/mL, et celles des staphylocoques non producteurs de coagulases pour lesquelles la CMI de l'oxacilline est ≤ 0,25 µg/mL, sont jugées sensibles à la méthicilline (SSM), alors que les souches de *S. aureus* pour lesquelles la CMI de l'oxacilline est ≥ 4 µg/mL, et celles des staphylocoques non producteurs de coagulases pour lesquelles la CMI de l'oxacilline est ≥ 5 µg/mL, sont jugées résistantes à la méthicilline (SRM). † Selon le NCCLS, les souches de *Streptococcus pneumoniae* sont jugées sensibles à la pénicilline si les CMI sont ≤ 0,06 µg/mL, moyennement sensibles à la pénicilline si les CMI se situent entre 0,12 et 1 µg/mL et résistantes à la pénicilline si les CMI sont ≥ 2 µg/mL.				

Tableau 41 – Rapports CMB:CMI obtenus en bouillon (inoculum de 10^5 bactéries souches/mL)

INVANZ®				
Bactéries	**N° de la souche**	**CMI µg/mL**	**CMB µg/mL**	**CMB:CMI**
Streptococcus pneumoniae	ATCC 49619	0,125	0,125	1
Staphylococcus aureus	ATCC 29213	2	2	1
Staphylococcus aureus	MB 210	0,06	0,06	1
Escherichia coli	ATCC 25922	0,016	0,016	1
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	8	8	1
Pseudomonas aeruginosa	MB 3286	16	32	2
Haemophilus influenzae	ATCC 49247	0,06	0,06	1
Morganella morganii	MB 2834	≤ 0,03	≤ 0,03	~ 1
Serratia marcescens	MB 2855	≤ 0,03	≤ 0,03	~ 1
Distribution de la sensibilité d'isolats multiples	**N^bre^ d'isolats**	**CMI_{90} µg/mL**	**CMB_{90} µg/mL**	**CMB_{90}:CMI_{90}**
Acinetobacter baumannii	32	16	16	1
Pseudomonas aeruginosa	25	32	32	1
Citrobacter freundii	16	0,5	0,5	1
Enterobacter cloacae	16	4	4	1
Escherichia coli	18	0,125	0,06	0,5
Klebsiella oxytoca	15	≤ 0,03	≤ 0,03	~ 1
Klebsiella pneumoniae	15	0,25	0,25	1
Morganella morganii	15	0,06	0,06	1
Proteus mirabilis	15	≤ 0,03	≤ 0,03	~ 1
Proteus vulgaris	15	≤ 0,03	0,06	~ 2
Serratia marcescens	14	8	8	1
Neisseria meningitidis	14	≤ 0,03	≤ 0,03	~ 1
Enterococcus faecalis	20	32	32	1

Résistance à l'ertapénem

Les études *in vitro*, qui ont porté principalement sur les bactéries pathogènes à Gram négatif, ont permis d'élucider en partie les mécanismes de la résistance à l'ertapénem. Selon ces études, les principales formes de résistance à l'ertapénem chez les bacilles à Gram négatif seraient attribuables à la fois à une accumulation réduite du médicament (en raison d'un influx diminué ou d'un efflux accru) et à l'hydrolyse par des ß-lactamases.

On a utilisé des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Escherichia coli* pour étudier l'émergence d'une résistance à l'ertapénem *in vitro*. Pour une des souches de *P. aeruginosa*, les taux de résistance ont varié de 2×10^{-7} pour une concentration égale au double de la CMI jusqu'à $2{,}2 \times 10^{-9}$ pour une concentration égale à 8 fois la CMI. Pour les souches d'*E. coli* exprimant de faibles concentrations de ß-lactamases de type AmpC ou des quantités importantes de ß-lactamases des types TEM-1 et SHV-1, les taux de résistance pour des concentrations égales à 4 à 8 fois la CMI ont varié de 4×10^{-8} à 3×10^{-9}; les taux de résistance observés pour des souches cliniques d'*E. coli* productrices de ß-lactamases à spectre étendu (ßLSE) se situaient entre $3{,}3 \times 10^{-7}$ à 8×10^{-8} (voir le tableau 42).

Bien qu'il existe une possibilité de résistance croisée entre l'ertapénem et d'autres carbapénems, les études *in vitro* et les études de surveillance indiquent que cette résistance croisée n'est pas complète. On ne prévoit pas de résistance croisée visant les mêmes cibles avec des antimicrobiens autres que les ß-lactamines en raison de modes d'action différents.

Stabilité de l'ertapénem à l'égard des ß-lactamases
L'ertapénem résiste à l'hydrolyse par diverses classes de ß-lactamases, y compris les pénicillinases, les céphalosporinases et les ß-lactamases à spectre étendu. L'ertapénem est hydrolysé par les métallo-bêta-lactamases. Le tableau 42 présente l'activité *in vitro* de l'ertapénem contre des souches productrices de ßLSE et de ß-lactamases de type AmpC.

Tableau 42 – Activité *in vitro* de l'ertapénem contre des souches de bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (ßLSE) et de bêta-lactamases de type AmpC

Souches (n)	Souches de type sauvage (TS)			Souches résistantes (R) ou mutantes (M)		
	Plage des CMI µg/mL	CMI_{50} µg/mL	CMI_{90} µg/mL	Plage des CMI µg/mL	CMI_{50} µg/mL	CMI_{90} µg/mL
Escherichia coli – TS[†] (47) et R – ßLSE (32)	≤ 0,015 à 0,06	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015 à 1	0,06	0,5
Klebsiella pneumoniae – TS[†] (38) et R – ßLSE (61)	≤ 0,015 à 0,5	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015 à 16	0,06	0,5
Enterobacteriaceae[‡] – TS[†] (20) et R – DS AmpC[§] (93)	≤ 0,015 à 8	≤ 0,015	0,12	≤ 0,015 à 32	0,25	1
Enterobacteriaceae (76)[%]	S. O.			≤ 0,015 à 16	0,06	0,5
Klebsiella pneumoniae – TS (25)	0,007 à 0,06	0,007	0,007			
Klebsiella oxytoca – TS (25)	0,007 à 0,015	0,007	0,007			
Klebsiella spp. – ßLSE[¶] (181)				0,007 à 8	0,03	0,06
Klebsiella spp. – AmpC (7)				0,015 à 0,06	0,03	
Klebsiella oxytoca – HP K1 (19)				0,007 à 0,125	0,015	0,015
Enterobacteriaceae						
Souches isogéniques – TS – AmpC (18)						
AmpC constitutives (14)	0,007 à 0,25	0,015	0,06	0,007 à 0,5	0,015	0,25
AmpC défectives (18)				0,004 à 0,015	0,007	0,015
Escherichia coli – ßLSE (47)	S. O.			0,004 à 0,5	0,015	0,03
Klebsiella pneumoniae – ßLSE (101)				0,004 à 0,25	0,015	0,06
Enterobacter aerogenes – ßLSE (24)				0,015 à 8	0,03	0,5
Enterobacter aerogenes – TS – AmpC (6)	0,007 à 0,25	0,06	[#]			
Enterobacter aerogenes – M – AmpC (13)				0,12 à 8	0,12	1,0
Enterobacter cloacae – TS – AmpC (9)	0,06 à 0,5	0,06	[#]			
Enterobacter cloacae – M déréprimé – AmpC (12)				0,12 à 2	0,25	1,0
Morganella morganii – TS – AmpC (11)	0,007 à 0,015	0,007	0,015			
Morganella morganii – M – AmpC (9)				0,007 à 0,12	0,015	[#]
Serratia marcescens – TS – AmpC (15)	0,007 à 0,5	0,03	0,12			
Serratia marcescens – M – AmpC (5)				0,06 à 0,25	0,12	[#]
Serratia marcescens – AmpC + M porine (1)				8	[#]	[#]

[†] Type sauvage = bactéries sensibles à la ceftazidime et à de nombreux autres céphems de 3e génération.
[‡] Y compris *C. freundii* (30) et *Enterobacter* spp. (83).
[§] DS AmpC = dérépression stable, expression de la céphalosporinase de type AmpC.
[%] Données incluant : ßLSE des types TEM (19) et SHV (33); AmpC constitutive chromosomique (12), AmpC plasmidique (12).
[¶] ßLSE = rapport CMI ceftazidime:CMI ceftazidime + clavulanate ≥ 16 par la méthode de dilution en gélose.
[#] Non disponible – Échantillons < 10.
CMI = Concentration minimale inhibitrice.
S. O. = Sans objet.

Données relatives aux épreuves de sensibilité *in vitro*
Les CMI de l'ertapénem à l'égard de *Staphylococcus aureus* ont augmenté de l'ordre de 4 à 8 fois en présence de sérum humain (50 %), et de l'ordre de 2 à 4 fois à l'égard de *Klebsiella pneumoniae*. L'inactivation du sérum par la chaleur a démontré des effets similaires suggérant que l'augmentation des CMI était vraisemblablement attribuable à la liaison aux protéines plasmatiques. Le faible effet du sérum sur la sensibilité de *K. pneumoniae* à l'ertapénem concorde avec le concept voulant que la liaison de l'ertapénem aux protéines sériques soit réversible. Bien que la présence de sérum ait entraîné une augmentation de la CMI de l'ordre de 2 à 8 fois, elle n'a pas affecté l'activité bactéricide de l'ertapénem comme l'a démontré le rapport CMB:CMI (de l'ordre de 2).

L'activité de l'ertapénem n'a pas été affectée par l'ajout de sang de mouton standard (5 %) ou de sang de cheval standard (3 %). Une diminution significative de l'activité de l'ertapénem a été observée dans un bouillon au thioglycolate et une infusion cœur-cervelle contenant de la L-cystéine.

Des ensembles de plateaux contenant de l'ertapénem dilué progressivement dans un bouillon Mueller-Hinton (BMH) tamponné au moyen d'un cation pour obtenir un pH de 7,3 ont été entreposés dans des sacs de plastique scellés à des températures et pendant des périodes différentes en vue d'évaluer l'activité de l'ertapénem par la méthode de microdilution en bouillon. Aucun changement dans l'activité de l'ertapénem n'a été observé après un entreposage d'au moins 3 mois à -70 °C, d'au moins 4 semaines à -20 °C, d'au moins 7 jours à 4 °C et entre 23 °C et 25 °C et enfin pendant au moins 2 à 3 jours à 37 °C. Les effets de l'incubation sur la stabilité de l'ertapénem dans un bouillon Mueller-Hinton (BMH) à 37 °C ont aussi été évalués. Plus de 80 % de l'ertapénem étaient encore intacts après 7 heures d'incubation et environ 67,3 % après 24 heures.

L'effet inoculum sur la sensibilité *in vitro* a été étudié à l'égard de diverses bactéries, dont *Staphylococcus aureus*, les organismes de la famille des *Enterobacteriaceae* (y compris les producteurs de βLSE et de β-lactamases de type AmpC), *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* spp. Les inoculums évalués ont varié dans les différentes études, le plus élevé étant 1 000 fois plus important que l'inoculum témoin. On n'a démontré aucun effet inoculum pour *S. aureus*. Par contre, un effet inoculum a été mis en évidence à l'égard de certaines bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* évaluées, mais non de toutes; dans tous les cas, cependant, les CMI_{90} de l'ertapénem sont demeurées ≤ 2 µg/mL pour l'inoculum le plus élevé. L'augmentation des CMI la plus marquée a été observée pour les bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* exprimant au moins une ß-lactamase à vaste spectre ou à spectre étendu. Par exemple, les inoculums évalués dans une étude ont varié de 6×10^5 à 6×10^6 bactéries souches/mL, et de $1{,}8 \times 10^6$ à $1{,}8 \times 10^7$ bactéries souches/mL. Dans chaque cas, l'inoculum le plus élevé était 10 fois supérieur à l'inoculum le plus faible. Dans une étude évaluant une série d'inoculums incluant des isolats cliniques d'*E. coli* exprimant des ß-lactamases à vaste spectre (ßLVS) [TEM-1 et SHV-1] et des ßLSE (TEM-7, TEM-12 et TAZ-25) ainsi que des isolats de *K. pneumoniae* exprimant des ßLSE (TEM-5, TEM-10, TAZ-3 et TAZ-10) et une ß-lactamase non identifiée, les CMI de l'ertapénem pour l'inoculum le plus faible ont varié entre ≤ 0,03 µg/mL et 0,12 µg/mL. Pour des inoculums 10 fois plus élevés, on a observé une augmentation des CMI de l'ertapénem à l'égard d'un bon nombre de souches productrices de ßLVS et de ßLSE; cependant, dans tous les cas, les CMI de l'ertapénem sont demeurées ≤ 2 µg/mL. Dans une autre étude, on a évalué l'activité de l'ertapénem en mesurant les CMI au moyen des tests traditionnels, et en utilisant des inoculums 100 fois supérieurs aux inoculums standard, pour 100 souches cliniques et de laboratoire bien établies de bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* exprimant les enzymes suivantes : TEM-1, 3 à 10, 12, 16, 24, 26 et 50, SHV-1, 2 à 5 et 7, Toho-1 et 2, OXA-2, K1, de type AmpC inductible, MIR-1, LAT-2, ACT-1, FOX-3, ainsi que plusieurs enzymes plasmidiques de type AmpC non identifiées et des βLSE dérivées

de TEM. Les CMI_{90} de l'ertapénem à l'égard de ces souches étaient de 0,5 µg/mL pour les inoculums les plus faibles et ont augmenté jusqu'à 1 µg/mL pour les inoculums les plus élevés.

Une étude en vue d'évaluer l'effet synergique des associations ertapénem-ciprofloxacine et ertapénem-gentamicine, contre *S. aureus* sensible à la méthicilline, des staphylocoques non producteurs de coagulases sensibles à la méthicilline, *E. coli* et *K. pneumoniae*, a été menée au moyen de la méthode de microdilution en bouillon. Aucun antagonisme n'a été démontré. On a observé une synergie, totale ou partielle, contre < 50 % des souches pour les deux associations médicamenteuses.

Techniques de dilution
Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Les CMI, qui représentent des estimations de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens, doivent être déterminées au moyen de tests normalisés fondés sur les méthodes de dilution en bouillon ou en gélose[a)] ou des méthodes équivalentes, utilisant des concentrations standard d'inoculum et d'ertapénem en poudre. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 43.

Techniques de diffusion
Les méthodes quantitatives utilisant la mesure du diamètre des zones de diffusion fournissent, elles aussi, des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une de ces méthodes normalisées[b)] repose sur l'utilisation de concentrations standard d'inoculum. On se sert de disques de papier imprégnés de 10 µg d'ertapénem pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à cet antibiotique. Pour la méthode de diffusion avec disques, l'interprétation des résultats s'effectue selon les critères présentés au tableau 43.

Techniques en anaérobiose
La sensibilité des bactéries anaérobies à l'ertapénem peut être évaluée par des méthodes normalisées[c),d)]. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 43.

Tableau 43 – Critères d'évaluation de la sensibilité des bactéries à l'ertapénem selon le NCCLS

	Test de dilution (CMI en µg/mL)			**Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)**		
Bactéries pathogènes	**S**	**I**	**R**	**S**	**I**	**R**
Enterobacteriaceae	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16 à 18	≤ 15
Staphylococcus spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16 à 18	≤ 15
Streptococcus pneumoniae (seulement les souches sensibles à la pénicilline responsables d'infections autres que la méningite)[b]	≤ 1[c]	2	≥ 4	–	–	–
Streptococcus spp. (ß-hémolytique seulement)[a,d]	≤ 1[c]	–	–	–	–	–
Haemophilus spp.[a]	≤ 0,5[e]	–	–	≥ 19[f]	–	–
Anaérobies	≤ 4[g]	8	≥ 16	–	–	–

S = sensibles; I = intermédiaires; R = résistantes.
[a] Actuellement, l'absence de données concernant les souches résistantes nous empêche de définir toute catégorie autre que « sensible ». Les souches qui donnent des CMI en dehors de la plage de sensibilité doivent être envoyées à un laboratoire de référence en vue d'autres tests.

	Test de dilution (CMI en µg/mL)	Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)

[b] Les isolats de *Streptococcus pneumoniae* doivent être testés au moyen de disques contenant 1 µg d'oxacilline. Les isolats donnant des zones de diffusion ≥ 20 mm avec les disques imprégnés d'oxacilline sont sensibles à la pénicilline et peuvent être jugés sensibles à l'ertapénem.

[c] Les souches de *Streptococcus pneumoniae* sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,06 µg/mL), et les espèces de *Streptococcus* autres que *S. pneumoniae* sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,12 µg/mL), peuvent être jugées sensibles à l'ertapénem. On ne recommande pas d'évaluer l'activité de l'ertapénem à l'égard d'isolats démontrant une sensibilité intermédiaire ou une résistance à la pénicilline, car on ne dispose pour l'ertapénem d'aucun critère d'évaluation fiable.

[d] On doit évaluer les espèces du genre *Streptococcus* en utilisant des disques imprégnés de 10 unités de pénicilline. Les isolats pour lesquels le diamètre de la zone de diffusion est ≥ 24 mm sont sensibles à la pénicilline, et peuvent être jugés sensibles à l'ertapénem.

[e] Ces valeurs s'appliquent à la méthode de microdilution en bouillon si l'on inocule directement une colonie en suspension dans un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) et si l'on incube les tubes à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

[f] Ces valeurs pour le diamètre des zones de diffusion s'appliquent à la méthode de diffusion avec disques si l'on inocule directement une colonie en suspension sur une gélose HTM (*Haemophilus Test Medium*) et si l'incubation a lieu dans une atmosphère contenant 5 % de CO_2 à une température de 35 °C pendant 16 à 18 heures.

[g] Ces valeurs s'appliquent seulement à la méthode de dilution en gélose si l'on inocule directement une colonie en suspension dans une gélose *Brucella* enrichie d'hémine, de vitamine K_1 et de sang de mouton défibriné ou laqué (5 %) ou si l'on utilise une culture fraîche de 6 à 24 heures dans un milieu enrichi au thioglycolate, et si l'on incube les contenants dans une jarre ou une chambre pour culture en anaérobiose à une température se situant entre 35 °C et 37 °C pendant 42 à 48 heures.

La mention « sensible » indique que la bactérie pathogène sera probablement inhibée par l'antimicrobien en présence des concentrations thérapeutiques habituelles dans le sang. La mention « intermédiaire » indique que les résultats obtenus peuvent être équivoques; si le micro-organisme n'est pas totalement sensible à d'autres médicaments pouvant être utilisés en clinique, on doit répéter le test. Cette catégorie suppose certaines conditions d'application clinique, dans des foyers d'infection où le médicament est physiologiquement concentré ou des situations dans lesquelles des doses élevées du médicament peuvent être utilisées. Cette catégorie comporte aussi une zone tampon permettant de prévenir des erreurs d'interprétation importantes, imputables à des facteurs techniques mineurs non contrôlés. La mention « résistante » indique qu'il est peu probable que la bactérie pathogène soit inhibée par l'antimicrobien même en présence des concentrations thérapeutiques sériques habituelles. Il faut alors choisir un autre traitement.

Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité exigent l'utilisation de micro-organismes de référence pour contrôler les aspects techniques de la procédure. La poudre standard d'ertapénem devrait donner des résultats se situant dans la gamme des valeurs indiquées au tableau 44. Les micro-organismes utilisés pour le contrôle de la qualité sont issus de souches précises dotées de propriétés biologiques intrinsèques. Comme ces souches sont très stables, elles donneront un schéma de sensibilité standard et reproductible. Les souches spécialement utilisées pour le contrôle de la qualité des tests microbiologiques n'ont pas d'importance clinique.

Tableau 44 – Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité à l'ertapénem – Gammes des valeurs acceptables

Souche utilisée pour le contrôle de la qualité	ATCC®	Test de dilution (CMI en µg/mL)	Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)
Enterococcus faecalis	29212	4 à 16	S. O.*
Staphylococcus aureus	29213	0,06 à 0,25	S. O.
Staphylococcus aureus	25923	S. O.	24 à 31
Streptococcus pneumoniae[h]	49619	0,03 à 0,25[i]	28 à 35[j]
Escherichia coli	25922	0,004 à 0,016	29 à 36
Haemophilus influenzae	49766	0,016 à 0,06[k]	27 à 33[l]
Pseudomonas aeruginosa	27853	2 à 8	13 à 21
Bacteroides fragilis	25285	0,06 à 0,25[m] (0,06 à 0,5)[n]	S. O.
Bacteroides thetaiotaomicron	29741	0,25 à 1,0[m] (0,5 à 2,0)[n]	S. O.
Eubacterium lentum	43055	0,5 à 2,0[m] (0,5 à 4,0)[n]	S. O.

* S. O. = Sans objet

[h] Ce micro-organisme est utilisé pour le contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité à l'égard de *Streptococcus pneumoniae* et de *Streptococcus* spp.

[i] Ces valeurs pour le contrôle de la qualité s'appliquent à la méthode de microdilution en bouillon si l'on inocule directement une colonie en suspension dans un bouillon Mueller-Hinton tamponné au moyen d'un cation et contenant 2 % à 5 % de sang de cheval lysé et si l'on incube les tubes à l'air ambiant à une température de 35 °C pendant 20 à 24 heures.

[j] Ces valeurs pour le contrôle de la qualité s'appliquent à la méthode de diffusion avec disques si l'on inocule une colonie en suspension directement sur une gélose Mueller-Hinton enrichie de sang de mouton (5 %) et si l'incubation a lieu dans une atmosphère contenant 5 % de CO_2 à une température de 35 °C pendant 20 à 24 heures.

[k] Ces valeurs pour le contrôle de la qualité s'appliquent à la méthode de microdilution en bouillon si l'on inocule directement une colonie en suspension dans un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) et si l'on incube les tubes à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

[l] Ces valeurs pour le contrôle de la qualité s'appliquent à la méthode de diffusion avec disques si l'on inocule directement une colonie en suspension sur une gélose HTM (*Haemophilus Test Medium*) et si l'incubation a lieu dans une atmosphère contenant 5 % de CO_2 à une température de 35 °C pendant 16 à 18 heures.

[m] Ces valeurs pour le contrôle de la qualité s'appliquent seulement à la méthode de dilution en gélose si l'on inocule directement une colonie en suspension dans une gélose *Brucella* enrichie d'hémine, de vitamine K_1 et de sang de mouton défibriné ou laqué (5 %) ou si l'on utilise une culture fraîche de 6 à 24 heures dans un milieu enrichi au thioglycolate, et si l'on incube les contenants dans une jarre ou une chambre pour culture en anaérobiose à une température entre 35 °C et 37 °C pendant 42 à 48 heures.

[n] Gammes des valeurs pour le contrôle de la qualité applicables à la méthode de microdilution en bouillon.

ATCC® est une marque déposée d'American Type Culture Collection.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie chez l'animal

Les études pharmacologiques entrent dans l'évaluation des propriétés potentielles du produit.

Études *in vivo*

Pharmacocinétique
Aucune interaction sur les fonctions cardiovasculaire, respiratoire ou gastro-intestinale n'a été démontrée pour l'ertapénem.

On a évalué la distribution tissulaire de l'ertapénem chez le rat en mesurant la radioactivité totale dans divers tissus après l'administration d'une dose unique d'ertapénem radiomarqué. À la suite de l'administration par voie IV d'une dose unique de 15 mg/kg d'ertapénem marqué au ^{14}C, on a observé une diminution graduelle des concentrations dans tous les tissus (voir le tableau 45). Une demi-heure après la dose, les concentrations (en radio-équivalents) ont été les plus élevées dans le foie, les reins, l'intestin grêle et le plasma. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les reins de façon constante, fort probablement parce que l'ertapénem radiomarqué est excrété principalement par voie rénale. Les concentrations d'ertapénem radiomarqué 72 heures après la dose ont diminué à moins de 0,7 µg/g dans tous les tissus, sauf au niveau du rein (~ 6 µg/g).

Tableau 45 – Concentrations tissulaires de la radioactivité chez les rats après l'administration par voie IV de 15 mg/kg d'ertapénem marqué au ^{14}C

Tissu	Radio-équivalents d'ertapénem (µg/g)							
	0,5 h		3 h		24 h		72 h	
	M*	É.T.**	M	É.T.	M	É.T.	M	É.T.
Cœur	4,99	1,66	0,525	0,299	0,176	0,015	0,07	0,01
Poumons	5,80	2,31	1,19	0,09	0,211	0,048	0,15	0,01
Foie	18,2	3,67	55,4	12,7	11,9	1,8	0,36	0,05
Reins	71,7	25,0	81,9	25,6	7,82	0,39	5,55	0,74
Rate	3,31	1,04	2,10	2,47	0,163	0,054	0,65	0,15
Testicules	4,54	0,60	1,04	0,41	0,102	0,008	0,08	0,01
Estomac	4,72	1,10	0,68	0,18	1,59	0,92	0,08	0,01
Intestin grêle	31,5	7,3	22,1	13,3	1,99	0,92	0,08	0,01
Gros intestin	4,16	3,60	0,801	0,377	7,58	2,15	0,12	0,04
Cæcum	6,31	0,73	2,61	1,60	15,4	6,5	0,13	0,03
Tissu adipeux	3,94	2,00	1,53	1,19	0,063	0,028	0,08	0,02
Pancréas	6,04	1,64	0,444	0,19	0,289	0,146	0,11	0,03
Muscles	5,95	1,47	0,280	0,14	0,131	0,011	0,04	0,00
Peau	18,4	6,7	0,787	0,13	0,585	0,093	0,37	0,04
Ganglions lymphatiques mésentériques	7,03	0,93	0,780	0,24	0,154	0,012	0,11	0,03
Surrénales	12,6	2,8	1,24	0,74	0,393	0,057	0,16	0,04
Cerveau	0,622	0,123	0,062	0,02	0,005	0,007	0,00	0,00
Plasma	54,1	9,8	4,06	0,20	0,571	0,049	0,16	0,01

* M = moyenne
** É.T. = écart type

Moyenne et écart type des valeurs obtenues chez trois animaux à chaque évaluation ponctuelle.

Après l'administration d'ertapénem à raison de 700 mg/kg/jour à des rates gravides, on a observé un transfert de l'ertapénem de la circulation maternelle à la circulation fœtale (3 % et 174 % des concentrations plasmatiques maternelles 5 et 240 minutes après la dose, respectivement).

Système cardiovasculaire et appareil respiratoire
Les effets cardiovasculaires de l'ertapénem ont été évalués chez des chiens conscients suivis à distance. Les mesures de la tension artérielle (TA) et de la fréquence cardiaque (FC) ont servi d'indicateurs pour déterminer la présence d'effets cardiovasculaires potentiels autres que ceux normalement prévus pour le produit à l'étude. On n'a pas observé de différence quant aux effets sur la TA et la FC chez les animaux traités au moyen de l'ertapénem à raison de 10 mg/kg par voie IV par rapport aux témoins ayant reçu un placebo. Les réponses de la TA et de la FC ont aussi été évaluées chez des rats hypertendus qui avaient reçu 100 mg/kg d'ertapénem par voie IV. Aucune différence significative quant à l'effet sur les tensions systolique et diastolique et sur la FC n'a été décelée entre les animaux traités et les témoins ayant reçu l'excipient seulement.

Par ailleurs, d'autres indicateurs des effets cardiovasculaires et respiratoires potentiels de l'ertapénem ont été mesurés chez des chats anesthésiés, soit la TA et la FC, l'activité cardiaque (ECG) et le débit et la fréquence respiratoires. Une dose de 100 mg/kg par voie IV n'a eu aucun effet sur les tensions systolique et diastolique. Une minute après la dose, on a noté une augmentation transitoire de la FC, mais cette hausse n'a pas été considérée comme étant significative. Aucun effet sur les indicateurs respiratoires n'a été décelé chez le chat. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales n'a été observée entre les groupes chez des cobayes anesthésiés ayant reçu de l'ertapénem à raison de 100 mg/kg par voie IV.

Système nerveux central
En vue de déceler toute modification du comportement attribuable à l'ertapénem chez des souris ayant reçu une dose de 100 mg/kg par voie IV, on a évalué les paramètres suivants : activité locomotrice, tonus musculaire, stéréotypie, rigidité de la queue, salivation, ptosis, tremblements, réflexe de redressement, mydriase, convulsions, létalité, température corporelle, paramètres circulatoires et respiratoires, etc. Aucune différence significative n'a été observée par rapport aux témoins ayant reçu l'excipient. On a évalué les effets de l'ertapénem sur le système nerveux central (dépression ou stimulation) en mesurant chez les souris l'allongement ou la réduction du temps de sommeil provoqué par un barbiturique. L'ertapénem s'est révélé sans effet dans tous les cas.

Appareil gastro-intestinal
On a effectué une évaluation directe de la motilité intestinale et de la fonction gastro-intestinale chez les souris après l'administration de charbon activé. Cette analyse permet de déterminer les effets défavorables possibles de l'ertapénem sur le transit intestinal. On n'a observé aucune différence chez les animaux qui avaient reçu une dose d'ertapénem de 100 mg/kg par voie IV par rapport aux témoins qui avaient reçu de l'eau.

L'effet de l'ertapénem sur la sécrétion d'acide gastrique a été étudié chez des rats anesthésiés. Aucune différence significative n'a été décelée concernant la sécrétion d'acide gastrique en fonction du temps après l'administration d'une dose d'ertapénem de 100 mg/kg par voie IV par rapport à l'activité gastrique normale.

Appareil urinaire
L'effet diurétique de l'ertapénem administré à raison de 100 mg/kg de poids corporel par voie IV a été évalué chez des rats Wistar conscients. Par rapport au groupe témoin, on n'a décelé aucune différence concernant l'excrétion d'eau, de sodium, de potassium et de chlorures, et concernant l'osmolalité pendant une période allant jusqu'à 6 heures après l'administration par voie IV.

Autres appareils et systèmes
En vue d'évaluer les propriétés sédatives et myorelaxantes de l'ertapénem, on a administré une dose de 100 mg/kg par voie IV à 8 rats Wistar mâles qui avaient été dressés pour effectuer certains tests. On a soumis ces rats au test de la tige tournante pendant 1 minute afin de déterminer leur coordination musculaire 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après la dose. Tous les rats ont été capables d'effectuer ce test de coordination locomotrice et on a conclu que l'ertapénem était sans effet à cet égard.

En vue d'évaluer l'effet de l'ertapénem sur l'œdème inflammatoire aigu, on a administré par voie IV une dose de 100 mg/kg dans la patte arrière droite de rats Wistar mâles 1 heure avant l'injection de carraghénine, une substance qui provoque un œdème. Le taux de prévention de l'œdème par l'ertapénem a été de 14 %; ce taux n'était cependant pas significatif par rapport aux valeurs obtenues chez les animaux qui avaient reçu l'excipient (test t de Student, $p < 0,05$).

La dose de 100 mg/kg a été évaluée chez 10 souris Swiss Webster mâles en vue de déterminer l'effet anesthésique local de l'ertapénem à la suite d'une injection intramusculaire dans la région du nerf sciatique. Tous les animaux ont été capables d'utiliser la patte dans laquelle on avait fait l'injection et de marcher normalement sur un grillage métallique en positions verticale et renversée. Par conséquent, on a conclu que l'ertapénem n'avait pas d'effet à cet égard.

Aucune activité significative n'a été observée dans diverses préparations tissulaires *in vitro* dans le cadre d'études visant à évaluer les effets antagonistes et agonistes potentiels de l'ertapénem. Des tests biochimiques ont corroboré l'activité spécifique antibactérienne de l'ertapénem. Plus précisément, l'ertapénem (100 µM) n'a pas exercé d'effet sur les lipoxygénases ni les cyclo-oxygénases, comme le démontre l'absence d'effet sur la production de LTB_4 et de TXB_2 dans le sang complet humain. L'ertapénem (100 µM) n'a pas non plus altéré l'agrégation plaquettaire régie par l'ADP dans un plasma humain citraté riche en plaquettes.

Le taux de croissance des cellules tumorales (lignée cellulaire KB issue d'un cancer du rhinopharynx et cellules HeLa) n'a pas été affecté par 10 µM et 100 µM d'ertapénem et aucune inhibition significative de la squalène synthétase microsomique n'a été observée avec 25 µM d'ertapénem. Aucun effet cytotoxique sur les cellules COLO 205 n'a été observé avec 10^{-8} à 10^{-3} M d'ertapénem.

On a déterminé l'effet de l'ertapénem sur les voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation en utilisant du plasma de rats Sprague Dawley (SD) mâles ou de rats Alderly Park (AP) mâles pour mesurer le temps de céphaline activée (APTT) et le temps de Quick (PT), respectivement. Les résultats de ces tests dans les groupes de rats ayant reçu l'ertapénem à raison de 100 mg/kg par voie IV n'ont pas différé significativement de ceux des témoins qui avaient reçu l'excipient.

On a évalué l'effet de l'ertapénem sur l'activité fibrinolytique en mesurant le temps de lyse des euglobulines (*Euglobin Clot Lysis Time* [ECLT]) dans le plasma de rats SD mâles et de rats AP mâles. Les résultats de ces tests dans les groupes de rats ayant reçu l'ertapénem à raison de 100 mg/kg par voie IV n'ont pas différé significativement de ceux des témoins qui avaient reçu l'excipient. Par conséquent, aucune activité profibrinolytique ou antifibrinolytique de l'ertapénem n'a été décelée.

Toxicologie chez l'animal

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Chez les rats et les souris, la dose létale$_{50}$ (DL_{50}) approximative de l'ertapénem administré par voie IV a été supérieure à 700 mg/kg chez les deux espèces, tous les animaux ayant survécu jusqu'à la fin de la période d'observation de 14 jours. Dans une autre étude menée chez les souris pour déterminer la gamme posologique, la DL_{50} approximative au jour 3 a été > 2 000 mg/kg. Comme toutes les souris qui ont reçu une dose unique d'ertapénem de 500 mg/kg par voie orale ont survécu jusqu'à la fin de la période d'observation de 7 jours, on a estimé que la DL_{50} approximative était > 500 mg/kg. Dans une étude portant sur la néphrotoxicité aiguë chez des lapins, l'ertapénem n'a pas eu d'effet néphrotoxique à la dose de 225 mg/kg.

Une réduction du nombre absolu de neutrophiles reliée au traitement a d'abord été observée chez les rats au cours d'une étude de 5 semaines portant sur la toxicité de l'ertapénem administré à raison de 30, 60 et 180 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Dans les études sur des doses répétées chez les rats, la dose la plus faible à laquelle on a observé une réduction des neutrophiles reliée au traitement a été de 2 mg/kg/jour. La réduction du nombre de neutrophiles n'a pas progressé avec la poursuite du traitement et, dans la plupart des groupes, elle s'est atténuée au cours de l'étude. Des changements similaires sont survenus dans des études de 14 et de 27 semaines menées chez des rats. Dans chacune de ces études, on n'a pas décelé de signes de déviation compensatoire vers la gauche ni de changements histopathologiques dans les organes, y compris la moelle osseuse. De plus, cette réaction est survenue en l'absence de tout signe physique relié au traitement (à l'exception d'une légère irritation au point d'injection à la posologie de 675 mg/kg/jour) ou de changement dans le gain pondéral.

Cette baisse du nombre de neutrophiles est survenue après au moins 2 doses d'ertapénem et était réversible à l'arrêt du traitement. Aucune modification dans les os, la moelle osseuse ou les frottis de moelle osseuse n'était présente.

Des injections par voie sous-cutanée du facteur de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF; NEUPOGEN®) chez les rats ayant présenté une diminution du nombre de neutrophiles provoquée par l'ertapénem ont permis d'inverser cette réaction. À la suite d'un traitement de 6 jours au moyen du G-CSF, le nombre de neutrophiles a atteint les niveaux observés chez les témoins et est demeuré dans cette gamme de valeurs même après l'arrêt du traitement au moyen du G-CSF.

Des études chez des singes rhésus n'ont pas été concluantes quant à l'effet de l'ertapénem sur le nombre de neutrophiles.

Le tableau 46 présente un sommaire des études à long terme (doses répétées) menées chez plusieurs espèces animales.

Tableau 46 – Toxicité à long terme

Espèce/Sexe/ N^{bre} par groupe	Durée/Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Paramètres évalués	Résultats
Toxicologie générale				
Lapins néo-zélandais blancs 2 femelles 1 mâle	15 jours/IV	100	Examen physique, poids corporel, hématologie, analyse d'urine (sang occulte, érythrocytes), constantes biochimiques (azote uréique sanguin et créatinine), examens macroscopique et histologique des reins.	Aucune modification reliée au traitement; dose sans effet ≥ 100 mg/kg/jour.
Lapins néo-zélandais blancs 8 femelles/groupe 8 mâles/groupe	15 jours/IV	60	Examen physique, poids corporel, constantes biochimiques, examens macroscopique et histologique du foie.	Mortalité, diarrhée, perte pondérale, diminution de la consommation alimentaire, urine rougeâtre, hausse de l'ALAT, des triglycérides ou de l'ASAT chez 1 lapin/sexe, hausse du cholestérol sérique. Pas de modifications macroscopiques et histologiques reliées au traitement au niveau du foie. Modifications semblables à celles reliées au méropénem chez les lapins.
Singes *Macaca mulatta* 2 mâles 2 femelles	15 jours/IV	200	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, autopsie, histopathologie.	Selles molles, hausse de l'ALAT sérique. Aucune modification macroscopique ou histologique reliée au traitement.
Rats Crl:CD® (SD) BR 15 mâles/groupe 15 femelles/groupe	5 semaines/IV	30, 60, 180	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, ophtalmologie, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, concentrations médicamenteuses plasmatiques, autopsie, poids des viscères, histopathologie.	Diminution du nombre de neutrophiles à toutes les doses, augmentation de l'urobilinogène urinaire à la dose élevée. Pas de modifications macroscopiques ou histologiques ni de variations du poids des viscères reliées au traitement. Paramètres toxicocinétiques similaires chez les mâles et les femelles. Exposition générale au médicament (ASC) [µg•h/mL] chez les femelles/mâles : 142/130, 148/168 et 264/240 pour les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Demi-vie terminale d'environ 42 minutes.

Espèce/Sexe/ N^{bre} par groupe	Durée/Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Paramètres évalués	Résultats
Études sur la toxicité subaiguë				
Rats Crl:CD® (SD) BR 15 mâles/groupe 15 femelles/groupe	11 semaines/IV	2, 10, 60	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, hématologie (formule leucocytaire).	Diminution du nombre de neutrophiles reliée au traitement, suivie d'une augmentation pendant la période de rétablissement jusqu'à des taux semblables aux valeurs témoins parallèles et généralement dans les limites des valeurs normales.
Rats Crl:CD® (SD) BR 15 femelles	15 jours/IV	60	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, hématologie (formule leucocytaire), autopsie, histopathologie.	Diminution du nombre absolu de neutrophiles, non accompagnée de modifications histologiques au niveau des os et de la moelle osseuse.
Rats Crl:CD® (SD) BR 10 ou 20 femelles/ groupe	21 jours/IV	MK-0826 : 60 G-CSF : 25 µg/kg/ jour	Examen physique, poids corporel, hématologie (formule leucocytaire).	Diminution du nombre absolu de neutrophiles, corrigée par un traitement au moyen de G-CSF.
Rats Crl:CD® (SD) BR 15 femelles/groupe 15 mâles/groupe	14 semaines/IV	75, 225, 675	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, ophtalmologie, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, concentrations médicamenteuses plasmatiques, autopsie, poids des viscères, histopathologie.	Diminution du nombre absolu de neutrophiles à toutes les doses. Irritation au point d'injection à la dose élevée. Chez 1 rat ayant reçu la dose moyenne et 2 ayant reçu la dose élevée : thrombopénie accompagnée d'une diminution des paramètres érythrocytaires, diminution des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, diminution des protéines sériques et de l'ALAT, augmentation du rapport A/G, de la bilirubine et des cétones urinaires à toutes les doses. ASC moyennes (µg•min/mL) chez les femelles/mâles : 11 134/9 333, 16 401/13 592 et 34 897/36 022 aux doses de 75, 225 et 675 mg/kg/jour, respectivement. Demi-vie terminale d'environ 50 à 55 minutes.

Espèce/Sexe/ N^{bre} par groupe	Durée/Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Paramètres évalués	Résultats
Singes *Macaca mulatta* 4 mâles/groupe 4 femelles/groupe	5 semaines/IV	30, 60, 180	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, ophtalmologie, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, concentrations médicamenteuses plasmatiques, autopsie, poids des viscères, histopathologie.	Selles molles, augmentations de l'ALAT à toutes les doses. Exposition générale au médicament (ASC en µg•min/mL) chez les femelles/mâles : 78 870/83 438, 76 520/73 423 et 124 954/136 588 pour les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Demi-vie terminale d'environ 300 minutes.
Singes *Macaca mulatta* 4 mâles/groupe 4 femelles/groupe	14 semaines/IV	40, 120, 360	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, ophtalmologie, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, concentrations médicamenteuses plasmatiques, autopsie, poids des viscères, histopathologie.	Selles molles, augmentations de l'ALAT à toutes les doses. Hypersalivation à la dose élevée. Pas de perte pondérale au niveau des viscères ni de modifications macroscopiques ou histologiques à toutes les doses. Exposition générale au médicament (ASC en µg•min/mL) chez les femelles/mâles : 66 087/66 446, 91 939/101 172 et 186 341/193 475 pour les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Demi-vie terminale d'environ 280 minutes.
Singes *Macaca mulatta* 4 mâles/groupe 4 femelles/groupe	5 semaines/IV	500, 750, 1 250	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, ophtalmologie, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, concentrations médicamenteuses plasmatiques, autopsie, poids des viscères, histopathologie.	Hypersalivation, selles liquides/molles et vomissements à toutes les doses; réduction de l'activité, position recroquevillée aux doses moyenne et élevée, augmentation de l'ALAT sérique, du phosphore et des triglycérides et de la bilirubine urinaire à toutes les doses; diminution des chlorures sériques à la dose élevée seulement; pâleur des reins à toutes les doses; augmentation du poids des reins et du foie à toutes les doses; raréfaction du cytoplasme et vacuolisation des cellules épithéliales du cortex des tubules rénaux à toutes les doses; œdème hépatocellulaire à toutes les doses et nécrose des cellules hépatiques isolées aux doses moyenne et élevée.

Espèce/Sexe/ N^{bre} par groupe	Durée/Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Paramètres évalués	Résultats
				$ASC_{0\text{-}24\ h}$ plasmatiques (µg•min/mL) chez les femelles/mâles : 210 000/236 190, 294 375/246 900, 378 480/382 590 aux doses de 500, 750 et 1 250 mg/kg/jour, respectivement, la 1re semaine de traitement. Demi-vie terminale de 4,55 à 5,32 heures. Valeurs similaires aux semaines 4 et 5.
Études toxicologiques à long terme				
Rats Crl:CD® (SD) BR 15 femelles/groupe 15 mâles/groupe	27 semaines/IV	60, 180, 540	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, ophtalmologie, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, concentrations médicamenteuses plasmatiques, autopsie, poids des viscères, histopathologie.	Diminution des neutrophiles à toutes les doses, diminution des protéines sériques à toutes les doses chez les femelles, augmentation du rapport A/G à toutes les doses chez les mâles et aux doses moyenne et élevée chez les femelles, augmentation de la bilirubine urinaire à toutes les doses chez les mâles. $ASC_{0\text{-}5\ h}$ plasmatiques (µg•min/mL) chez les femelles/mâles : 10 298/7 705, 14 001/11 007 et 24 692/20 311 pour les doses faible, moyenne et élevée, respectivement. Demi-vie terminale moyenne de 50 minutes.
Singes *Macaca mulatta* 4 mâles/groupe 4 femelles/groupe	27 semaines/IV	40, 120, 360	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, ophtalmologie, hématologie, constantes biochimiques, analyse d'urine, autopsie, poids des viscères, histopathologie.	Selles molles/non formées, faible fréquence de prolapsus rectal à toutes les doses, faible fréquence de vomissements aux doses moyenne et élevée, hypersalivation transitoire à la dose élevée, augmentation de l'ALAT à toutes les doses, augmentation du poids des reins à toutes les doses, raréfaction du cytoplasme des cellules tubulaires rénales et présence de granulations éosinophiles dans la lumière des tubules rénaux à toutes les doses.

Espèce/Sexe/ N^{bre} par groupe	Durée/Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Paramètres évalués	Résultats
Études toxicologiques sur la reproduction				
Rats Crl:CD® (SD) BR 24 femelles/groupe	2 semaines avant la période d'accouplement – 7e jour de gestation/IV	70, 350, 700	Examen physique, consommation alimentaire, autopsie, paramètres de la reproduction, césarienne, nombre d'implantations (fœtus vivants, fœtus morts ou résorptions fœtales).	Aucune modification reliée au traitement.
Rats Crl:CD® (SD) BR 25 mâles/groupe	29 jours avant la période d'accouplement jusqu'au 15e jour de gestation/IV	175, 350, 700	Examen physique, consommation alimentaire, rendement reproducteur, y compris indices de fertilité, survie embryonnaire/fœtale, nombre et mobilité des spermatozoïdes, poids et examen histologique des testicules et de l'épididyme.	Aucune modification reliée au traitement.
Études toxicologiques sur le développement embryonnaire, fœtal et périnatal				
Rates gravides Crl:CD® (SD) BR 10 femelles/groupe	Du 6e jour de gestation au 20e jour de la période de lactation/IV	75, 150, 350, 700	Examen physique, poids corporel, hématologie, constantes biochimiques, autopsie, paramètres de la reproduction, poids et sexe des fœtus, examen de la morphologie externe des fœtus, survie et poids des ratons.	Selles molles transitoires à la dose de 700 mg/kg/jour, augmentation du poids corporel à la dose de 700 mg/kg/jour au cours de la période de lactation. Aucun effet relié au traitement sur le rendement reproductif. Aucun effet sur les caractéristiques physiques, le poids et la morphologie externe des ratons de la génération F_1

Espèce/Sexe/ N^{bre} par groupe	Durée/Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Paramètres évalués	Résultats
Rats Crl:CD® (SD) BR 22 femelles/groupe	Du 6e jour de gestation au 20e jour de la période de lactation/IV	70, 350, 700	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, autopsie, paramètres de la reproduction, césarienne, nombre d'implantations (fœtus vivants, fœtus morts ou résorptions fœtales), poids et sexe des fœtus, examen de la morphologie externe, des viscères et du squelette des fœtus.	Aucune modification reliée au traitement. Dose sans effet ≥ 700 mg/kg/jour.
Rats Crl:CD® (SD) BR 22 femelles/groupe	Du 6e jour de gestation au 20e jour de la période de lactation/IV	70, 350, 700	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, autopsie, paramètres de la reproduction, évaluation des ratons, y compris le développement et le comportement.	Augmentation du gain pondéral chez la mère pendant la période de lactation à toutes les doses. Aucun effet relié au traitement sur les générations F_1 et F_2. Dose sans effet toxique sur le développement ≥ 700 mg/kg/jour.
Lapins néo-zélandais blancs 6 femelles/groupe	14 jours/IV	30, 150, 300, 700	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, hématologie, constantes biochimiques.	Mortalité aux doses ≥ 150 mg/kg/jour, diarrhée, diminution de la consommation alimentaire, selles molles, absence de selles ou d'urine, urine brun rougeâtre. Augmentation de l'ASAT, de l'ALAT, du cholestérol et des triglycérides sériques dans les groupes ayant reçu 30 et 150 mg/kg/jour. Dose sans effet < 30 mg/kg/jour.
Lapines gravides 10 femelles/groupe	Du 7e jour de gestation au 20e jour de gestation/IV	20, 60, 120	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire.	Mortalité aux doses ≥ 60 mg/kg/jour. Augmentation de l'ALAT. Les lapins ont été considérés comme une espèce animale non acceptable pour l'évaluation des réactions toxiques sur le développement.

Espèce/Sexe/ N^{bre} par groupe	Durée/Voie d'administration	Posologie mg/kg/jour	Paramètres évalués	Résultats
Souris gravides Crl:CD-1® (ICR) BR 10 femelles/groupe	Du 6e jour de gestation au 15e jour de gestation/IV	75, 150, 350, 700	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, césarienne, survie et poids des fœtus, examen de la morphologie externe des fœtus.	Aucune modification reliée au traitement.
Souris Crl:CD-1® (ICR) BR 25 femelles/groupe	Du 6e jour de gestation au 15e jour de gestation/IV	70, 350, 700	Examen physique, poids corporel, consommation alimentaire, autopsie, examen de la morphologie externe, des viscères et du squelette des fœtus.	Diminution du poids fœtal à la dose élevée seulement, associée à une diminution du nombre moyen de vertèbres sacrocaudales ossifiées. Dose sans effet = 350 mg/kg/jour.
Rats Crl:CD® (SD) IGS BR 26 femelles	Du 6e jour de gestation au 20e jour de gestation Du 6e jour de gestation au 14e jour de la période de lactation/IV	700	Concentrations du MK-0826 dans le plasma et le lait maternels, concentrations du MK-0826 dans le plasma maternel et le plasma fœtal.	Concentrations moyennes dans le plasma maternel : 1 468 µg/mL et 2,85 µg/mL, 5 et 240 minutes après la dose, respectivement. Concentrations dans le plasma fœtal aux mêmes moments : 3 % et 174 % des concentrations maternelles. Concentrations de MK-0826 30 minutes après la dose dans le plasma et le lait des rates allaitantes : 138 µg/mL et 9,69 µg/mL, respectivement.

Dans une étude de 14 semaines chez des rats, 2 des 15 mâles qui avaient reçu 675 mg/kg/jour et 1 des 15 femelles qui avaient reçu 225 mg/kg/jour ont présenté une thrombopénie, généralement reliée à des réductions de l'érythron aux semaines 4, 8 ou 12 du traitement. La posologie sans effet pour cette réaction était de 75 mg/kg/jour. On n'a pas observé de tels effets chez des rats qui avaient reçu 30, 60 et 180 mg/kg/jour pendant 5 semaines ni chez des rats traités au moyen de doses pouvant atteindre 540 mg/kg/jour pendant 27 semaines. Chez les rats à l'étude, même chez ceux qui avaient présenté une thrombopénie, on n'a pas décelé de modifications microscopiques dans les tissus, y compris la moelle osseuse (à l'exception d'une légère irritation au point d'injection chez certains rats qui avaient reçu la posologie de 675 mg/kg/jour).

De légères augmentations du taux d'ALAT sérique ont été signalées chez les singes et chez les lapines. On a observé une augmentation légère, non reliée à la dose, du taux moyen d'ALAT chez des singes qui avaient reçu 30, 60 ou 180 mg/kg/jour dans une étude de 5 semaines et 40, 120 ou 360 mg/kg/jour dans des études de 14 et de 27 semaines. Ces augmentations n'étaient ni évolutives ni accompagnées de modifications histopathologiques au niveau du foie. Des augmentations similaires du taux d'ALAT et des taux sériques de triglycérides et de phosphore ont été notées chez des singes ayant reçu 40, 120 et 360 mg/kg/jour dans une étude de 27 semaines et 500, 750 et 1 250 mg/kg/jour dans une étude de 5 semaines. Dans une étude de 5 semaines, on a rapporté une augmentation du poids du foie reliée au traitement chez des singes qui avaient reçu l'ertapénem à raison de 500, 750 et 1 250 mg/kg/jour. On a aussi observé dans cette étude de 5 semaines une réduction des taux de chlorures dans le groupe recevant la posologie la plus élevée. Une augmentation du poids des reins et une raréfaction du cytoplasme des cellules tubulaires rénales ont été notées chez les animaux dans l'étude de 27 semaines et chez les singes ayant reçu la posologie la plus élevée dans l'étude de 5 semaines. On a aussi observé dans l'étude de 27 semaines la présence de granulations éosinophiles dans la lumière des tubules rénaux alors que dans l'étude de 5 semaines, on a noté une vacuolisation des cellules du cortex des tubules rénaux chez les animaux ayant reçu la posologie la plus élevée. Cette légère différence pourrait être attribuable à une réaction plus marquée dans l'étude de 5 semaines, à la suite du même processus. De plus, dans l'étude de 5 semaines à la dose la plus élevée, on a d'abord retiré les reins de la cavité abdominale chez les animaux ayant reçu la posologie la plus élevée parce qu'on s'attendait à observer des modifications rénales reliées au médicament. Dans l'étude de 5 semaines aux doses les plus élevées, on a observé aussi un œdème hépatocellulaire à toutes les posologies et une nécrose des cellules hépatiques isolées aux posologies ≥ 750 mg/kg/jour.

Cancérogenèse :
Aucune étude de longue durée n'a été effectuée chez des animaux afin d'évaluer le pouvoir carcinogène de l'ertapénem.

Génotoxicité :
L'ertapénem ne s'est révélé ni mutagène ni génotoxique dans les tests *in vitro* suivants : épreuves par élution alcaline/épreuves sur des hépatocytes de rat, recherche d'aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois, épreuves de mutagenèse sur des cellules lymphoblastoïdes humaines TK6 et test *in vivo* d'induction du micronoyau chez les souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études sur la reproduction

Dans les études sur la reproduction chez les rates, l'ertapénem a été administré aux posologies de 70, 350 et 700 mg/kg/jour. On n'a pas rapporté de décès ni de manifestations physiques reliés au traitement. On n'a observé aucun effet relié au traitement sur les indices d'accouplement, de fertilité et de fécondité ni sur la survie des embryons et des fœtus. La posologie sans effet sur la fertilité des femelles était donc ≥ 700 mg/kg/jour.

Dans les études sur la reproduction chez les rats mâles, l'ertapénem a été administré aux posologies de 175, 350 et 700 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet relié au traitement sur les indices d'accouplement, de fertilité et de fécondité, sur la survie des embryons et des fœtus, sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes, ni sur le poids et les caractéristiques histologiques des testicules et de l'épididyme. La posologie sans effet sur la fertilité des mâles était donc ≥ 700 mg/kg/jour.

Études sur le développement

Une étude toxicologique sur le développement a été menée chez les rats aux posologies de 70, 350 et 700 mg/kg/jour afin d'évaluer les effets de l'ertapénem sur la survie, la croissance et le développement des fœtus. On n'a observé aucune modification reliée au traitement à toutes les posologies. On a effectué une autre étude toxicologique sur le développement chez les rats en utilisant les mêmes posologies afin d'évaluer les effets de l'ertapénem sur la capacité de reproduction des femelles de la génération des progéniteurs (F_0) ainsi que ses effets sur le développement, la croissance, le comportement, la capacité de reproduction et la fertilité des animaux de la 1re génération (F_1). Au cours de la période de lactation, on a observé une augmentation significative reliée au traitement quant au gain de poids moyen des mères (63 % à 111 % plus élevé que chez les témoins) pour les trois posologies. On n'a noté aucun changement relié au traitement, y compris sur la capacité de reproduction, et aucun effet sur les générations F1 et F_2. Une étude de toxicocinétique a été effectuée chez des rats en vue de déterminer les concentrations d'ertapénem dans le plasma de la mère et du fœtus et dans le lait maternel après l'administration d'ertapénem à raison de 700 mg/kg/jour par voie IV à des rates gravides du jour 6 jusqu'au jour 20 de la gestation ou jusqu'au jour 14 de la période de lactation. L'ertapénem a traversé la barrière placentaire, passant du sang de la mère à celui du fœtus (3 % et 174 % des concentrations plasmatiques maternelles 5 et 240 minutes après la dose, respectivement).

Une étude toxicologique sur le développement des souris a été menée avec l'ertapénem aux posologies de 70, 350 et 700 mg/kg/jour. On n'a pas décelé d'effets toxiques pour la mère jusqu'à la posologie la plus élevée. Des effets nuisibles sur le développement ont été observés uniquement à la posologie de 700 mg/kg/jour et se sont manifestés par de légères diminutions du poids fœtal accompagnées d'une réduction du nombre de vertèbres sacrocaudales ossifiées. On n'a signalé aucun effet sur la survie des embryons ni sur la morphologie des fœtus. En se fondant sur ces résultats, on a établi que chez les souris, la posologie sans effet toxique pour la mère était ≥ 700 mg/kg/jour et que la posologie sans effet toxique pour le développement des fœtus était de 350 mg/kg/jour (ce qui correspond à environ 1,5 fois la dose usuelle chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

INVANZ®

ertapénem pour injection
1 g/flacon (sous forme d'ertapénem sodique)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **INVANZ®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**INVANZ®**.

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions allergiques graves (éruptions cutanées graves) pouvant, à l'occasion, causer la mort ont été rapportées chez certaines personnes prenant des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, comme INVANZ®.

- Certaines personnes ont présenté des convulsions et d'autres troubles du système nerveux tels que des étourdissements pendant le traitement avec INVANZ®. Ces troubles se sont produits principalement chez des personnes qui :
  - avaient déjà présenté des convulsions auparavant;
  - prenaient certains médicaments contre les convulsions (acide valproïque, valproate sodique et divalproex sodique);
  - présentaient des lésions cérébrales ou d'autres maladies cérébrales;
  - présentaient des problèmes aux reins.

- Pour de plus amples renseignements et pour connaître les symptômes, voir :
  - la section « Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INVANZ®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables… »;
  - le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

Pour quoi utilise-t-on INVANZ®?

INVANZ® est utilisé chez les enfants et les adolescents (3 mois à 17 ans) et chez les adultes pour :

- traiter l'une des infections bactériennes suivantes :
  - une infection à l'abdomen;
  - une infection de la peau, y compris les infections du pied diabétique chez les adultes;
  - des infections pulmonaires contractées à l'extérieur d'un hôpital ou d'un autre établissement de santé (pneumonie acquise dans la collectivité);
  - des infections urinaires (IU). Les IU apparaissent lorsque des bactéries (microbes) entrent dans la vessie ou les reins;
  - une infection pelvienne.
- prévenir les infections du site opératoire après une intervention chirurgicale au côlon ou au rectum chez les adultes. Le côlon et le rectum font partie de l'appareil digestif.

Les médicaments antibactériens, y compris INVANZ®, doivent être utilisés uniquement pour traiter les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux

au début du traitement, le médicament doit être pris exactement comme prescrit. Une surconsommation ou l'utilisation inappropriée d'INVANZ® pourrait entraîner une croissance de bactéries qui ne pourraient être tuées au moyen d'INVANZ® (résistance). Cela signifierait qu'INVANZ® pourrait ne plus être efficace pour vous dans l'avenir.

Comment INVANZ® agit-il?
INVANZ® est un antibiotique. Il contient un médicament appelé « ertapénem ». L'ertapénem appartient à la classe d'antibiotiques appelés « carbapénèmes ». INVANZ® a la capacité de tuer une grande variété de bactéries qui causent des infections.

Quels sont les ingrédients d'INVANZ®?
Ingrédients médicinaux : ertapénem sodique.
Ingrédients non médicinaux : bicarbonate de sodium et hydroxyde de sodium.

INVANZ® est disponible sous les formes posologiques suivantes :
Poudre stérile lyophilisée, 1 g d'ertapénem/flacon (sous forme d'ertapénem sodique)

Ne pas utiliser INVANZ® si vous êtes allergique :
- à l'ertapénem ou à l'un des ingrédients contenus dans INVANZ® (voir **Quels sont les ingrédients de INVANZ®?**).
- à d'autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, par exemple :
    - les médicaments du groupe des pénicillines;
    - les médicaments du groupe des céphalosporines.

Ne pas injecter INVANZ® dans un muscle si vous :
- êtes allergique à des médicaments comme les anesthésiques locaux de type amide, en particulier le chlorhydrate de lidocaïne. La lidocaïne sert à soulager la douleur liée à l'injection d'INVANZ® dans le muscle;
- présentez un état de choc grave;
- présentez un trouble du rythme cardiaque appelé « bloc cardiaque ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INVANZ®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant avez ou avez eu, notamment :
- toute affection médicale, en particulier :
    - une maladie du rein;
    - des antécédents de convulsions ou d'autres maladies cérébrales;
- des allergies à :
    - d'autres antibiotiques, en particulier les pénicillines et les céphalosporines. Si vous êtes allergique à l'un de ces antibiotiques, vous pourriez être allergique à INVANZ®;
    - tout autre médicament ou toute autre substance tels que des aliments, des agents de conservation ou des colorants;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, car INVANZ® n'a pas été évalué chez les femmes enceintes. Vous devrez consulter votre professionnel de la santé pour connaître les avantages et les risques potentiels de l'utilisation d'INVANZ® pendant votre grossesse;

- si vous allaitez ou prévoyez allaiter, car INVANZ® est sécrété dans le lait maternel humain. Si vous avez l'intention d'allaiter, vous devrez consulter un professionnel de la santé pour connaître les risques pour votre bébé.

Enfants : Ne donnez pas INVANZ® à un enfant de moins de trois mois.

Autres mises en garde :

Pendant le traitement avec INVANZ® :

- Si vous présentez une diarrhée sévère (selles très molles ou aqueuses), faites-le savoir immédiatement à votre professionnel de la santé. Informez-le même si cet effet se produit plusieurs semaines après l'arrêt du traitement avec INVANZ®. La diarrhée peut signifier que vous présentez une affection intestinale grave (colite). Cela peut exiger des soins médicaux d'urgence. N'essayez pas de traiter les selles molles sans consulter d'abord votre professionnel de la santé (voir le tableau ci-dessous intitulé « Effets secondaires graves et mesures à prendre »).

- Arrêtez de prendre INVANZ® au premier signe d'une éruption cutanée et consultez votre professionnel de la santé. L'éruption cutanée peut être un signe d'une réaction plus grave à INVANZ® (voir le tableau ci-dessous intitulé « Effets secondaires graves et mesures à prendre »).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivant pourraient interagir avec INVANZ® :

- Des médicaments comme l'acide valproïque, le valproate sodique ou le divalproex sodique (utilisés pour traiter les convulsions). INVANZ® peut avoir un effet sur l'efficacité de ces médicaments dans la prévention des convulsions. Il se peut que vous ayez besoin de prendre différentes doses de ces médicaments ou que vous ayez besoin de prendre d'autres médicaments. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez prendre INVANZ® avec ces médicaments.
- Un médicament appelé « probénécide » (généralement utilisé pour traiter ou prévenir la goutte).

Comment prendre INVANZ® :

Votre professionnel de la santé peut vous administrer INVANZ® par :

- perfusion intraveineuse (injection lente dans une veine) sur une période de 30 minutes;
- injection intramusculaire (une injection dans un muscle).

Dose habituelle :

- La dose d'INVANZ® dépendra du type d'infection dont vous ou votre enfant êtes atteints, et du fonctionnement de vos reins.

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose appropriée d'INVANZ® pour vous ou votre enfant.

- Votre professionnel de la santé vous informera également de la durée d'utilisation d'INVANZ®.

- Si vous avez des questions quant au nombre de doses d'INVANZ® que vous ou votre enfant devrez recevoir ou au moment où vous ou votre enfant devrez les recevoir, veuillez les poser à votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'INVANZ®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
L'horaire des administrations sera établi par votre professionnel de la santé qui surveillera votre réponse au traitement et votre état afin de déterminer le traitement nécessaire. Cependant, si vous craignez que vous ou votre enfant n'avez pas reçu une dose prévue d'INVANZ®, parlez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à INVANZ®?
Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez INVANZ®.Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Adultes de 18 ans et plus :
Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :
- selles molles (diarrhée), nausées, vomissements;
- problèmes avec la veine dans laquelle vous avez reçu l'injection d'INVANZ®. Par exemple, douleur, sensibilité, rougeur, enflure;
- inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des caillots de sang;
- maux de tête.

Les autres effets secondaires chez les adultes comprennent :
- lésion douloureuse sous forme de plaques en relief de couleur crème-jaune dans la bouche (muguet buccal);
- coloration des dents;
- perte d'appétit;
- confusion, étourdissements, somnolence, insomnie;
- faible tension artérielle, ralentissement de la fréquence cardiaque, essoufflement;
- douleur abdominale;
- régurgitation acide, constipation, indigestion;
- sécheresse de la bouche;
- rougeur, démangeaisons et enflure de la peau au point d'injection;
- enflure, rougeur, sensation de brûlure, irritation ou démangeaisons vaginales;
- fatigue ou faiblesse inhabituelle, enflure, malaises, fièvre, douleur, douleur à la poitrine, infection fongique, altération du goût;
- enflure des membres inférieurs;
- résultats anormaux de certaines analyses sanguines.

Enfants et adolescents (de 3 mois à 17 ans) :
Les effets secondaires chez les enfants sont généralement semblables à ceux rapportés chez les adultes.

Les effets secondaires les plus fréquents chez les enfants sont les suivants :
- selles molles (diarrhée), vomissements;
- éruption cutanée;
- douleur, rougeur ou enflure à l'endroit où l'enfant a reçu l'injection d'INVANZ®.

Les autres effets secondaires chez les enfants comprennent :
- muguet buccal;
- perte d'appétit;
- bouffées de chaleur, tension artérielle élevée;
- respiration sifflante;
- douleur à l'abdomen, maux de dent, selles molles, gaz, nausées;
- érythème fessier, rougeur cutanée, démangeaisons cutanées, éruption cutanée (rouge ou mauve), petits points plats en tête d'épingle sous la peau;
- sensation de brûlure, démangeaisons, rougeur et chaleur au point de perfusion, rougeur ou formation d'une bosse au point d'injection;
- résultats anormaux de certaines analyses sanguines.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARE			
Convulsions		✓	
Réactions allergiques graves et parfois mortelles : • éruption cutanée sévère avec ou sans fièvre forte, démangeaisons ou urticaire sur la peau • enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps • essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer			✓

Infection intestinale (colite à *Clostridium difficile*) :
• diarrhée (selles très molles) qui ne disparaît pas (sanguinolente ou aqueuse), avec ou sans :
  ○ fièvre
  ○ crampes abdominales
		✓	

FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles du système nerveux : • diminution du niveau de conscience par exemple, symptômes tels que : ○ somnolence persistante		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
○ diminution de la réponse ou de la conscience, réaction lente ○ respiration superficielle ou irrégulière, état de stupeur • mouvements anormaux • tremblements			
Problèmes affectant la santé comportementale : • agressivité • sentiment d'agitation • sentiment d'égarement ou de confusion • perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations) • altérations de l'état mental • difficulté à penser clairement		✓	
Réactions indésirables cutanées sévères : réactions cutanées sévères pouvant aussi toucher d'autres organes : • Peau qui pèle, desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, coloration violacée) • Enflure et rougeur des yeux ou du visage • Sensations s'apparentant à celles de la grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, gonflement des ganglions, toux • Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez la poudre sèche à la température de la pièce entre 15 °C et 25 °C.
La plupart du temps, INVANZ® sera administré dans un hôpital ou au cabinet d'un médecin.

Gardez INVANZ® et tout médicament en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur INVANZ® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.merck.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 2022-06-03

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.
© 2011, 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.