

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ertapenem SUN 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 g d'ertapénème.

Après reconstitution, le flacon contient environ 100 mg/ml de concentré.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon de 1 g contient environ 6,87 mEq de sodium (environ 158 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion. Poudre blanchâtre à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement

Ertapenem SUN est indiqué chez l'enfant (âgé de 3 mois à 17 ans) et chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénème et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections intra-abdominales
- Pneumonies communautaires
- Infections gynécologiques aiguës
- Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique (voir rubrique 4.4)

Prophylaxie

Ertapenem SUN est indiqué chez l'adulte en prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale (voir rubrique 4.4).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Usage intraveineux.

Traitement curatif

Adultes et adolescents (13 à 17 ans) : la dose d'Ertapenem SUN est de 1 gramme (g) administrée une fois par jour, voir rubrique 6.6.

Nourrissons et enfants (âgés de 3 mois à 12 ans) : la dose d'Ertapenem SUN est de 15 mg/kg administrée 2 fois par jour (ne pas dépasser 1 g/jour), voir rubrique 6.6.

Prévention

Adultes : pour prévenir les infections postopératoires en chirurgie colorectale, la dose recommandée est d'une dose unique de 1 g administrée par voie intraveineuse dans l'heure précédant l'incision chirurgicale.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ertapenem SUN chez les enfants de moins de 3 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Ertapenem SUN peut être utilisé chez des patients adultes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère, les données de sécurité d'emploi et d'efficacité de l'ertapénème sont insuffisantes pour justifier une recommandation posologique. Par conséquent, l'ertapénème ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent ayant une insuffisance rénale.

Hémodialyse

Chez les patients hémodialysés, les données de tolérance et d'efficacité de l'ertapénème sont insuffisantes pour justifier une recommandation posologique. Par conséquent, l'ertapénème ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

La dose recommandée d'Ertapenem SUN sera administrée, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère (voir Insuffisance rénale).

Mode d'administration

Voie intraveineuse : Ertapenem SUN doit être perfusé pendant 30 minutes.

La durée habituelle du traitement par Ertapenem SUN est de 3 à 14 jours, mais elle peut varier selon le type et la sévérité de l'infection et du (des) pathogène(s) en cause. Si l'amélioration de l'état clinique du patient le permet, le relais du traitement par un antibiotique oral approprié peut être envisagé.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1
- Hypersensibilité à tout autre antibactérien du groupe des carbapénèmes
- Hypersensibilité sévère (par exemple, réactions anaphylactiques, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients traités par bêta-lactamines. La survenue de ces réactions est plus probable chez des patients

ayant des antécédents d'hypersensibilité à de multiples allergènes. Avant de débiter un traitement par l'ertapénème, l'interrogatoire doit rechercher notamment des antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines, autres bêta-lactamines ainsi qu'aux autres allergènes (voir rubrique 4.3). La survenue d'une réaction allergique à l'ertapénème impose l'arrêt immédiat du traitement (voir rubrique 4.8). **Des réactions anaphylactiques graves nécessitent l'instauration immédiate d'un traitement d'urgence.**

Surinfection

L'utilisation prolongée d'ertapénème peut entraîner la prolifération de germes résistants. La réévaluation de l'état du patient est essentielle. En cas de survenue d'une surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées seront prises.

Colites « associées aux antibiotiques »

Des colites « associées aux antibiotiques » et des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec l'ertapénème, dont la sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à celle mettant en jeu le pronostic vital. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients présentant une diarrhée secondaire à l'administration d'antibiotiques. Un arrêt du traitement avec Ertapenem SUN et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* seront envisagés. Des médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Convulsions

Des convulsions ont été rapportées lors des études cliniques chez des patients adultes au cours du traitement par l'ertapénème (1 g par jour) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement. Les convulsions sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles préexistants du système nerveux central (SNC) (par exemple : lésions cérébrales ou antécédent de convulsions) et/ou une fonction rénale altérée. Des observations similaires ont été faites depuis la commercialisation.

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathie ont été signalés lors de l'utilisation d'ertapénème (voir rubrique 4.8). Si une encéphalopathie induite par l'ertapénème est suspectée (myoclonie, crises d'épilepsie, altération de l'état mental, diminution du niveau de conscience, par exemple), l'arrêt de l'ertapénème doit être envisagé. Les patients atteints d'insuffisance rénale présentent un risque plus élevé d'encéphalopathie induite par l'ertapénème et la résolution peut être prolongée.

Utilisation concomitante d'ertapénème et d'acide valproïque

L'utilisation concomitante d'ertapénème et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Exposition sub-optimale

D'après les données disponibles, on ne peut pas exclure que, dans certaines interventions chirurgicales d'une durée excédant 4 heures, les patients peuvent être exposés à des concentrations sub-optimales d'ertapénème et par conséquent, potentiellement à un risque d'échec du traitement. Dans ces cas, qui sont inhabituels, une surveillance sera donc mise en place.

Utilisation de l'ertapénème dans des populations particulières

L'expérience concernant l'utilisation de l'ertapénème dans le traitement des infections sévères est limitée. Lors des essais cliniques menés dans le traitement des pneumonies communautaires, chez l'adulte, 25 % des patients évaluable traités par ertapénème avaient une maladie sévère (définie par un index de sévérité de la pneumonie > III). Lors d'une étude clinique menée dans le traitement des infections gynécologiques aiguës, chez l'adulte, 26 % des patients évaluable traités par ertapénème avaient une maladie sévère (définie par une température $\geq 39^{\circ}\text{C}$ et/ou une bactériémie) ; dix patients avaient une bactériémie. Lors d'une étude clinique menée dans le traitement des infections intra-abdominales, chez l'adulte, 30 % des patients évaluable traités par ertapénème avaient une péritonite généralisée et 39 % présentaient des infections de sites autres que l'appendice, incluant l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, le côlon, et la vésicule biliaire ; le nombre de patients

évaluables inclus dans des scores APACHE II ≥ 15 était limité et l'efficacité chez ces patients n'a pas été établie.

L'efficacité de l'ertapénème dans le traitement des pneumonies communautaires dues à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline n'a pas été établie.

L'efficacité de l'ertapénème dans le traitement des infections du pied chez le diabétique en cas d'ostéomyélite concomitante n'a pas été établie.

L'expérience concernant l'utilisation de l'ertapénème chez les enfants de moins de 2 ans est limitée. Cette tranche d'âge devra faire l'objet d'une attention particulière quant à l'analyse de la sensibilité à l'ertapénème du (des) germe(s) en cause. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 3 mois.

Sodium

Ce médicament contient environ 158 mg de sodium par dose de 1 g, ce qui équivaut à 7,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Il n'est pas attendu d'interaction résultant d'une inhibition de la clairance de médicaments, que cette clairance soit médiée par la glycoprotéine-P ou par les cytochromes (voir rubrique 5.2).

Une diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque en dessous du seuil thérapeutique a été rapportée lors d'une co-administration avec des carbapénèmes. Des concentrations plasmatiques d'acide valproïque diminuées peuvent exposer à un risque de survenue de crises convulsives ; l'association d'ertapénème et d'acide valproïque/valproate de sodium est donc déconseillée, et par conséquent une alternative à l'un des traitements, antibactérien ou antiépileptique, doit être envisagée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études correctes et contrôlées n'ont pas été réalisées au cours de la grossesse. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet directement ou indirectement nocif sur le déroulement de la grossesse, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal. Cependant, l'ertapénème ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse, sauf si le bénéfice maternel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'ertapénème est excrété dans le lait maternel. En raison de la survenue possible de réactions indésirables chez l'enfant allaité, les mères traitées par Ertapenem SUN ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Il n'y a pas d'études correctement conduites documentant l'effet de l'ertapénème sur la fertilité chez l'homme ou chez la femme. Les études précliniques n'ont pas montré d'effet nocif, direct ou indirect, sur la fertilité (voir rubrique 5.3)

4.7 Effets sur l'appétitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude relative aux effets sur l'appétitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Ertapenem SUN peut influencer la capacité des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des cas d'étourdissements et de somnolence ont été rapportés avec l'ertapénème (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Adultes

Au total, plus de 2 200 patients ont été traités par l'ertapénème lors des études cliniques, dont plus de 2 150 à la dose de 1 g d'ertapénème. Des effets indésirables (c'est-à-dire considérés par l'investigateur comme possiblement, probablement, ou assurément reliés à la prise du médicament) ont été rapportés chez environ 20 % des patients traités par l'ertapénème. Le traitement a été arrêté en raison de la survenue d'effets indésirables chez 1,3 % des patients. Dans une étude clinique additionnelle, 476 patients ont reçu, dans le cadre d'une prophylaxie des infections postopératoires en chirurgie colorectale, 1 g d'ertapénème en dose unique avant l'incision chirurgicale.

Pour les patients n'ayant reçu que de l'ertapénème, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été : diarrhée (4,8 %), complication au niveau de la veine perfusée (4,5 %), et nausées (2,8 %).

Pour les patients n'ayant reçu que de l'ertapénème, les anomalies biologiques les plus fréquemment rapportées au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été : élévation du taux d'ALAT (4,6 %), du taux d'ASAT (4,6 %), des phosphatases alcalines (3,8 %) et des plaquettes (3,0 %).

Population pédiatrique (de 3 mois à 17 ans)

Au total 384 patients ont été traités par l'ertapénème lors des études cliniques. Le profil de sécurité d'emploi est comparable à celui des adultes. Des effets indésirables (c'est-à-dire jugés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou assurément reliés à la prise du médicament) ont été rapportés chez environ 20,8 % des patients traités par l'ertapénème. Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 0,5 % des patients.

Pour les patients n'ayant reçu que de l'ertapénème, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après son arrêt ont été : diarrhée (5,2 %) et douleur au point de perfusion (6,1 %).

Pour les patients n'ayant reçu que de l'ertapénème, les anomalies biologiques les plus fréquemment rapportées au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été : diminution du taux de polynucléaires neutrophiles (3,0 %) et augmentation du taux d'ALAT (2,9 %) et d'ASAT (2,8 %).

Résumé des effets indésirables

Pour les patients n'ayant reçu que de l'ertapénème, les effets indésirables suivants rapportés au cours du traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt ont été :

Fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	<i>Adultes de 18 ans ou plus</i>	<i>Enfants et adolescents (de 3 mois à 17 ans)</i>
Infections et infestations	<i>Peu fréquent</i> : candidose orale, candidose, infection fongique, colite pseudomembraneuse, vaginite <i>Rare</i> : pneumonie, dermatomycose, infection post-opératoire de la plaie, infection des voies urinaires,	

	<i>Adultes de 18 ans ou plus</i>	<i>Enfants et adolescents (de 3 mois à 17 ans)</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Rare</i> : neutropénie, thrombopénie	
Affections du système immunitaire	<i>Rare</i> : allergie <i>Fréquence indéterminée</i> : anaphylaxie incluant les réactions anaphylactoïdes	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Peu fréquent</i> : anorexie <i>Rare</i> : hypoglycémie	
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i> : insomnie, confusion, <i>Rare</i> : agitation, anxiété, dépression, <i>Fréquence indéterminée</i> : modifications de l'état mental (dont agressivité, délire, désorientation, changements de l'état mental)	<i>Fréquence indéterminée</i> : modifications de l'état mental (dont agressivité)
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées <i>Peu fréquent</i> : étourdissements, somnolence, altération du goût convulsions (voir rubrique 4.4) <i>Rare</i> : tremblements, syncope <i>Fréquence indéterminée</i> : hallucinations, diminution du niveau de conscience, dyskinésie, myoclonie, troubles de la marche, encéphalopathie (voir rubrique 4.4)	<i>Peu fréquent</i> : céphalées <i>Fréquence indéterminée</i> : hallucinations
Affections oculaires	<i>Rare</i> : trouble scléral	
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i> : bradycardie sinusale <i>Rare</i> : arythmie, tachycardie	
Affections vasculaires	<i>Fréquent</i> : réaction au point d'injection, phlébite/thrombophlébite <i>Peu fréquent</i> : hypotension <i>Rare</i> : hémorragie, augmentation de la pression artérielle	<i>Peu fréquent</i> : bouffées vasomotrices, hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Peu fréquent</i> : dyspnée, gêne pharyngée <i>Rare</i> : congestion nasale, toux, épistaxis, râles/ronchus, sifflements	
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : diarrhée, nausées, vomissements <i>Peu fréquent</i> : constipation, régurgitation acide, sécheresse de la bouche, dyspepsie, douleur abdominale <i>Rare</i> : dysphagie, incontinence fécale, péritonite pelvienne <i>Fréquence indéterminée</i> : coloration des dents	<i>Fréquent</i> : diarrhée <i>Peu fréquent</i> : décoloration des selles, méléna

	<i>Adultes de 18 ans ou plus</i>	<i>Enfants et adolescents (de 3 mois à 17 ans)</i>
Affections hépatobiliaires	<i>Rare</i> : cholécystite, ictère, trouble hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : rash, prurit <i>Peu fréquent</i> : érythème, urticaire <i>Rare</i> : dermatite, desquamation, vascularite d'hypersensibilité <i>Fréquence indéterminée</i> : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)	<i>Fréquent</i> : érythème fessier du nourrisson <i>Peu fréquent</i> : érythème, rash, pétéchies
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Rare</i> : crampes musculaires, douleur de l'épaule <i>Fréquence indéterminée</i> : faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Rare</i> : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	<i>Rare</i> : avortement	
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Rare</i> : saignement génital	

	<i>Adultes de 18 ans ou plus</i>	<i>Enfants et adolescents (de 3 mois à 17 ans)</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Peu fréquent</i> : extravasation, asthénie/fatigue, fièvre, œdème/gonflement, douleur thoracique <i>Rare</i> : induration au point d'injection, malaise	<i>Fréquent</i> : douleur au point de perfusion <i>Peu fréquent</i> : brûlure, prurit, érythème et chaleur au site de perfusion
Investigations		
Biologie	<i>Fréquent</i> : élévation du taux d'ALAT, du taux d'ASAT, des phosphatases alcalines <i>Peu fréquent</i> : élévation de la bilirubinémie totale, libre et/ou conjuguée, de la créatininémie, de l'urée sanguine, de la glycémie <i>Rare</i> : diminution des bicarbonates sériques, de la créatininémie, et de la kaliémie ; augmentation de la LDH sérique, de la phosphorémie, de la kaliémie	<i>Fréquent</i> : élévation des taux d'ALAT et d'ASAT
Hématologie	<i>Fréquent</i> : élévation du nombre de plaquettes <i>Peu fréquent</i> : diminution des leucocytes, des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles, de l'hémoglobine et de l'hématocrite ; augmentation des éosinophiles, du temps de céphaline activé, du temps de prothrombine, des polynucléaires neutrophiles, et des leucocytes <i>Rare</i> : diminution des lymphocytes ; augmentation du taux de neutrophiles immatures, de lymphocytes, de métamyélocytes, de monocytes, de myélocytes ; lymphocytes atypiques	<i>Fréquent</i> : diminution de neutrophiles <i>Peu fréquent</i> : élévation du nombre de plaquettes, du temps de céphaline activé, du temps de prothrombine, diminution de l'hémoglobine
Analyse d'urine	<i>Peu fréquent</i> : augmentation dans les urines des bactéries, des leucocytes, des cellules épithéliales, des hématies ; présence de levures <i>Rare</i> : augmentation de l'urobilinogène	
Divers	<i>Peu fréquent</i> : présence de toxine de <i>Clostridium difficile</i>	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale

4.9 Surdosage

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage par l'ertapénème. Le surdosage en ertapénème est peu probable. L'administration intraveineuse d'ertapénème à une dose quotidienne de 3 g pendant 8 jours à des volontaires sains adultes n'a pas entraîné de toxicité significative. Au cours des études cliniques chez l'adulte, l'administration accidentelle allant jusqu'à 3 g par jour n'a pas provoqué d'effets indésirables cliniquement importants. Dans les études cliniques pédiatriques, l'administration intraveineuse d'une dose unique de 40 mg/kg jusqu'à un maximum de 2 g, n'a pas entraîné de toxicité.

Cependant, en cas de surdosage, le traitement par Ertapenem SUN sera arrêté et un traitement symptomatique administré jusqu'à l'élimination rénale du médicament.

L'ertapénème peut être éliminé partiellement par hémodialyse (voir rubrique 5.2) ; toutefois, aucune information n'est disponible sur l'utilisation de l'hémodialyse pour traiter le surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, carbapénèmes, Code ATC : J01DH03

Mécanisme d'action

L'ertapénème inhibe la synthèse des parois cellulaires des bactéries après fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Pour *Escherichia coli*, l'affinité est la plus forte pour les PLP 2 et 3.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamie (PC/PD)

Lors d'études précliniques de pharmacocinétique/pharmacodynamie, il a été démontré comme pour d'autres bêta-lactamines, que le temps où la concentration plasmatique d'ertapénème excède la CMI pour la bactérie, était le meilleur paramètre prédictif de l'efficacité.

Mécanisme de résistance

Pour les espèces considérées comme sensibles à l'ertapénème, les cas de résistance ont été peu fréquents dans les études de surveillance menées en Europe. Pour les isolats résistants, une résistance à d'autres antibiotiques de la classe des carbapénèmes a été observée pour certaines souches mais pas pour toutes. L'ertapénème reste stable à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases y compris les pénicillinases, les céphalosporinases et les bêta-lactamases à spectre élargi, mais pas à l'hydrolyse par les métallo-bêta-lactamases.

Les staphylocoques méticilline-résistants et les entérocoques sont résistants à l'ertapénème du fait de la non-sensibilité de la cible, les PLP ; *P. aeruginosa* et d'autres bactéries non fermentantes sont généralement résistantes, probablement du fait d'une pénétration limitée et d'un efflux actif.

La résistance n'est pas fréquente chez les entérobactéries et l'ertapénème est généralement actif contre les entérobactéries produisant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Une résistance peut cependant être observée quand des BLSE ou d'autres bêta-lactamases (par exemple de types AmpC) sont exprimées en association avec une diminution de perméabilité suite à la modification d'une ou plusieurs porines de la membrane externe, ou une hyperexpression de l'efflux. La résistance peut aussi survenir par l'acquisition de bêta-lactamases possédant une activité significative d'hydrolyse des carbapénèmes (par exemple les métallo-bêta-lactamases de type IMP, VIM ou KPC), mais celles-ci sont rares.

Le mécanisme d'action de l'ertapénème diffère de celui d'autres classes d'antibiotiques, comme les quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines. Il n'existe pas de résistance croisée au niveau de la cible entre l'ertapénème et ces produits. Cependant, des micro-organismes peuvent présenter une résistance à plus d'une classe d'agents antibactériens quand l'imperméabilité à certains produits et/ou l'efflux actif, sont présents comme mécanisme de résistance.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques de l'EUCAST sont les suivantes :

- *Enterobacterales* : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
 - *Streptococcus pneumoniae* : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
 - *Haemophilus influenzae* : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
 - *M. catarrhalis* : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
 - Anaérobies à Gram négatif : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
 - Anaérobies à Gram positif : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
 - Streptocoques du groupe viridans : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
 - Concentrations critiques non liées à l'espèce : $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ et $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- (NB : La sensibilité des staphylocoques à l'ertapénème est déduite de la sensibilité à la méticilline et la sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C & G est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline).

Les prescripteurs sont informés que les concentrations critiques locales, si elles sont disponibles, doivent être consultées.

Sensibilité microbiologique

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Des foyers localisés d'infections dues à des espèces résistantes aux carbapénèmes ont été rapportés dans l'Union Européenne. Les données ci-dessous fournissent une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche à l'ertapénème.

Espèces habituellement sensibles :
Aérobies à Gram positif : Staphylocoques méticilline-sensibles y compris <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Aérobies à Gram négatif : <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>

Anaérobies : <i>Clostridium</i> sp. (sauf <i>C. difficile</i>)* <i>Eubacterium</i> sp.* <i>Fusobacterium</i> sp.* <i>Peptostreptococcus</i> sp.* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> sp.*
Espèces inconstamment sensibles :
Aérobies à Gram positif : Staphylocoques méticilline-résistants ^{+#}
Anaérobies : <i>Bacteroides fragilis</i> et espèces du groupe <i>B. fragilis</i> *
Espèces naturellement résistantes :
Aérobies à Gram positif : <i>Corynebacterium jeikeium</i> Entérocoques, y compris <i>Enterococcus faecalis</i> et <i>Enterococcus faecium</i>
Aérobies à Gram négatif : <i>Aeromonas</i> sp. <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaérobies : <i>Lactobacillus</i> sp.
Autres : <i>Chlamydia</i> sp. <i>Mycoplasma</i> sp. <i>Rickettsia</i> sp. <i>Legionella</i> sp.

* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

† L'efficacité d'ertapénème dans le traitement des pneumonies communautaires dues à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline n'a pas été établie.

⁺ La prévalence de la résistance acquise est supérieure à 50 % dans certains Etats Membres.

Les Staphylocoques résistants à la méticilline (dont les *Staphylococcus aureus* méticilline-résistants) sont toujours résistants aux bêta-lactamines.

Informations recueillies lors des études cliniques

Efficacité dans les études pédiatriques

L'ertapénème a été évalué chez des patients âgés de 3 mois à 17 ans dans des études multicentriques, randomisées, comparatives, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'ertapénème, l'efficacité n'étant qu'un critère secondaire d'évaluation.

Le tableau ci-dessous donne la proportion de patients ayant une réponse clinique favorable lors de la visite de suivi après traitement, dans la population clinique en Intention de Traiter (ITT) :

Pathologies [†]	Tranche d'âge	Ertapénème		Ceftriaxone	
		n/m	%	n/m	%
Pneumonie communautaire (PC)	3 à 23 mois	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 à 12 ans	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 à 17 ans	3/3	100,0	3/3	100,0

Pathologies	Tranche d'âge	Ertapénème		Ticarcilline/acide clavulanique	
		n/m	%	n/m	%
Infections intra-abdominales (IIA)	2 à 12 ans	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 à 17 ans	15/16	93,8	4/6	66,7
Infections pelviennes aiguës (IPA)	13 à 17 ans	25/25	100,0	8/8	100,0

† Inclusion de 9 patients dans le groupe ertapénème (7 PC et 2 IIA), 2 patients dans le groupe ceftriaxone (2 PC), et 1 patient avec IIA dans le groupe ticarcilline/acide clavulanique, présentant une bactériémie après l'entrée dans l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénème après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 1 g chez des adultes jeunes sains (âgés de 25 à 45 ans) étaient de 155 microgrammes/mL (C_{max}) à 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 9 microgrammes/mL 12 heures après traitement, et 1 microgramme/mL 24 heures après traitement.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (ASC) d'ertapénème chez l'adulte augmente presque proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses 0,5 à 2 g.

Il n'y a pas d'accumulation d'ertapénème chez l'adulte après l'administration de doses intraveineuses multiples allant de 0,5 à 2 g par jour.

Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénème après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 15 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g) chez des patients âgés de 3 à 23 mois étaient de 103,8 microgrammes/mL (C_{max}) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 13,5 microgrammes/mL 6 heures après traitement, et 2,5 microgrammes/mL 12 heures après traitement.

Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénème après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 15 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g) chez des patients âgés de 2 à 12 ans étaient de 113,2 microgrammes/mL (C_{max}) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 12,8 microgrammes/mL 6 heures après traitement, et 3,0 microgrammes/mL 12 heures après traitement.

Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénème après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 20 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g) chez des patients âgés de 13 à 17 ans étaient de 170,4 microgrammes/mL (C_{max}) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), 7,0 microgrammes/mL 12 heures après traitement, et 1,1 microgramme/mL 24 heures après traitement.

Les concentrations plasmatiques moyennes d'ertapénème après une perfusion intraveineuse unique de 30 minutes d'une dose de 1 g chez trois patients âgés de 13 à 17 ans étaient de 155,9 microgrammes/mL (C_{max}) 0,5 heure après traitement (fin de la perfusion), et 6,2 microgrammes/mL 12 heures après traitement.

Distribution

Chez l'homme, l'ertapénème est fortement lié aux protéines plasmatiques. Chez des adultes jeunes sains (âgés de 25 à 45 ans), la liaison aux protéines de l'ertapénème diminue à mesure que la concentration plasmatique augmente, passant de 95 % environ pour une concentration plasmatique approximative < 50 microgrammes/mL, à 92 % environ pour une concentration plasmatique approximative de 155 microgrammes/mL (concentration moyenne obtenue à la fin d'une perfusion de 1 g par voie intraveineuse).

Le volume de distribution (V_{dss}) de l'ertapénème est d'environ 8 litres chez l'adulte (0,11 litre/kg), d'environ 0,2 litre/kg chez les enfants âgés de 3 mois à 12 ans et d'environ 0,16 litre/kg chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans.

Les concentrations d'ertapénème obtenues chez l'adulte dans le liquide phlycténaire à chaque temps de prélèvement le troisième jour après une administration intraveineuse quotidienne d'une dose de 1 g ont montré un ratio de l'ASC dans le liquide phlycténaire : l'ASC dans le plasma est de 0,61.

Des études *in vitro* indiquent que l'ertapénème ne déplace pas d'une façon notable les médicaments fortement liés aux protéines circulantes (warfarine, éthinyliestradiol, et noréthindrone). La modification de la liaison était < 12 % au pic de concentration plasmatique de l'ertapénème après une dose de 1 g. *In-vivo*, le probénécide (500 mg toutes les 6 heures) a diminué de 91 % approximativement à 87 % approximativement la fraction de liaison de l'ertapénème dans le plasma à la fin de la perfusion chez des sujets ayant reçu une dose unique intraveineuse de 1 g. Les effets de cette modification sont probablement transitoires. Une interaction cliniquement significative due au déplacement de l'ertapénème par un autre médicament ou au déplacement d'un autre médicament par l'ertapénème est peu probable.

Les études *in vitro* indiquent que l'ertapénème n'inhibe pas le transport de la digoxine ou de la vinblastine par la glycoprotéine P et que l'ertapénème n'est pas un substrat pour la glycoprotéine P.

Biotransformation

Chez des adultes jeunes sains (âgés de 23 à 49 ans), après perfusion intraveineuse de 1 g d'ertapénème radiomarqué, la radioactivité plasmatique est essentiellement (94 %) composée d'ertapénème. Le métabolite principal de l'ertapénème est le dérivé à cycle ouvert formé par hydrolyse du noyau bêta-lactame par la déhydropeptidase-1.

Les études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains indiquent que l'ertapénème n'inhibe pas le métabolisme médié par les six principales isoformes du CYP : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4.

Élimination

Après l'administration d'une dose intraveineuse de 1 g d'ertapénème radiomarqué à des adultes jeunes sains (âgés de 23 à 49 ans), environ 80 % sont retrouvés dans les urines et 10 % dans les fèces. Sur 80 % retrouvés dans les urines, environ 38 % sont éliminés sous forme inchangée d'ertapénème et environ 37 % sous forme de métabolite à cycle ouvert.

Chez des adultes jeunes sains (âgés de 18 à 49 ans) et des patients âgés de 13 à 17 ans, traités par une dose intraveineuse de 1 g, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 4 heures. La demi-vie plasmatique moyenne chez les enfants âgés de 3 mois à 12 ans est d'environ 2,5 heures. Les concentrations moyennes d'ertapénème retrouvées dans les urines dépassent 984 microgrammes/mL au cours de la période 0 à 2 heures après l'administration et elles dépassent 52 microgrammes/mL au cours de la période 12 à 24 heures après l'administration.

Populations particulières

Sexe

Les concentrations plasmatiques d'ertapénème sont comparables chez l'homme et la femme.

Personnes âgées

Après l'administration d'une dose intraveineuse de 1 g et de 2 g d'ertapénème, les concentrations plasmatiques sont légèrement plus élevées (environ 39 % et 22 %, respectivement) chez les personnes âgées saines (≥ 65 ans) que chez les adultes plus jeunes (< 65 ans). En l'absence d'insuffisance rénale sévère, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Les concentrations plasmatiques d'ertapénème sont comparables chez les patients adolescents de 13 à 17 ans et les adultes après l'administration d'une dose intraveineuse de 1 g une fois par jour.

Les paramètres pharmacocinétiques étaient généralement comparables chez des patients âgés de 13 à 17 ans et chez des jeunes adultes sains, après administration d'une dose de 20 mg/kg (jusqu'à une dose maximum de 1 g). Afin d'estimer les données pharmacocinétiques dans le cas où tous les patients de cette tranche d'âge avaient reçu une dose de 1 g, celles-ci ont été calculées en ajustant la dose à 1 g, en supposant une linéarité. Une comparaison des résultats montre que le profil pharmacocinétique obtenu après une dose de 1 g une fois par jour chez des patients âgés de 13 à 17 ans est comparable à celui des adultes. Les ratios (13 à 17 ans/adultes) pour l'ASC, la concentration en fin de perfusion et la concentration au milieu de l'intervalle de doses étaient de 0,99 ; 1,20 et 0,84 respectivement.

Les concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle de doses après administration intraveineuse d'une dose de 15 mg/kg d'ertapénème chez des patients âgés de 3 mois à 12 ans sont comparables aux concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle de doses après administration intraveineuse d'une dose de 1 g une fois par jour chez des adultes (voir concentrations plasmatiques). La clairance plasmatique (mL/min/kg) de l'ertapénème chez des patients âgés de 3 mois à 12 ans est environ 2 fois plus élevée comparée à celle des adultes. A la dose de 15 mg/kg, la valeur de l'ASC et les concentrations plasmatiques au milieu de l'intervalle de dose chez des patients âgés de 3 à 12 ans, étaient comparables à celles de jeunes adultes sains recevant une perfusion intraveineuse de 1 g d'ertapénème.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'ertapénème chez les patients ayant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. En raison de l'ampleur limitée du métabolisme hépatique de l'ertapénème, aucune modification de la pharmacocinétique de l'ertapénème par insuffisance hépatique n'est attendue. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique intraveineuse de 1 g d'ertapénème chez l'adulte, les ASC de l'ertapénème total (lié et non lié) et de l'ertapénème non lié sont similaires chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} : 60 à 90 mL/min/1,73 m²) et chez les sujets sains (âgés de 25 à 82 ans). Les ASC de l'ertapénème total et de l'ertapénème non lié augmentent chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} : 31 à 59 mL/min/1,73 m²) d'environ 1,5 fois et 1,8 fois, respectivement par rapport aux sujets sains. Les ASC de l'ertapénème total et de l'ertapénème non lié augmentent chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} : 5 à 30 mL/min/1,73 m²) d'environ 2,6 fois et 3,4 fois, respectivement, par rapport aux sujets sains. Les ASC de l'ertapénème total et de l'ertapénème non lié augmentent chez les patients qui nécessitent une hémodialyse d'environ 2,9 fois et 6,0 fois, respectivement, entre les séances de dialyse, par rapport aux sujets sains. Après l'administration d'une dose unique intraveineuse de 1 g immédiatement avant une séance d'hémodialyse, environ 30 % de la dose administrée sont retrouvés dans le dialysat. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant une insuffisance rénale.

Il n'y a pas de données appropriées de tolérance et d'efficacité de l'ertapénème chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère et les patients nécessitant une hémodialyse pour justifier une recommandation posologique. Par conséquent, l'ertapénème ne doit pas être utilisé chez ces patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité d'emploi, de toxicité en administrations répétées, de génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, une diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles est survenue chez les rats ayant reçu des doses élevées d'ertapénème, cette diminution n'a pas été considérée comme étant un problème significatif de sécurité d'emploi.

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel carcinogène de l'ertapénème.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bicarbonate de sodium (E500)
Hydroxyde de sodium (E524) pour ajuster le pH à 7,5

6.2 Incompatibilités

Ne pas utiliser de solvants ou de liquides pour perfusion contenant du glucose pour reconstituer ou administrer l'ertapénème.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

24mois.

Après reconstitution :

Les solutions diluées seront utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Les solutions diluées (approximativement 20 mg/mL d'ertapénème) sont physiquement et chimiquement stables pendant 6 heures à température ambiante (25 °C) ou pendant 24 heures entre 2 à 8°C (au réfrigérateur). Les solutions seront utilisées dans les 4 heures après avoir été sorties du réfrigérateur. Ne pas congeler les solutions d'Ertapenem SUN 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I de 20 mL avec un bouchon bouchon en caoutchouc chlorobutyle et un opercule détachable avec disque en polypropylène.

Ertapenem SUN est fourni en présentations de 1 flacon ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation :

Pour usage unique seulement.

Les solutions reconstituées seront diluées dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection immédiatement après préparation.

Préparation pour administration intraveineuse :

Ertapenem SUN doit être reconstitué puis dilué avant administration.

Adultes et adolescents (13 à 17 ans)

Reconstitution

Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'Ertapenem SUN avec 10 mL d'eau pour préparations injectables ou avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour obtenir une solution reconstituée de 100 mg/mL approximativement. Bien agiter pour dissoudre (voir rubrique 6.4).

Dilution

Pour une poche de diluant de 50 mL : Pour une dose d'1 g, transférer immédiatement le contenu du flacon reconstitué dans une poche de 50 mL d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection ; ou

Pour un flacon de diluant de 50 mL : Pour une dose d'1 g, retirer 10 mL d'un flacon de 50 mL d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection et les jeter. Transférer le contenu du flacon de 1 g d'Ertapenem SUN reconstitué dans le flacon de 50 mL de la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.

Perfusion

Perfuser sur une période de 30 minutes.

Enfants (3 mois à 12 ans)

Reconstitution

Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'Ertapenem SUN avec 10 mL d'eau pour préparations injectables ou avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour obtenir une solution reconstituée de 100 mg/mL approximativement. Bien agiter pour dissoudre (voir rubrique 6.4).

Dilution

Pour une poche de diluant : transférer un volume équivalent à 15 mg/kg de poids corporel (ne pas dépasser 1 g/jour) dans une poche d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour une concentration finale de 20 mg/mL ou moins ; ou

Pour un flacon de diluant : transférer un volume équivalent à 15 mg/kg de poids corporel (ne pas dépasser 1 g/jour) dans un flacon de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour une concentration finale de 20 mg/mL ou moins.

Perfusion

Perfuser sur une période de 30 minutes.

La compatibilité d'Ertapenem SUN avec des solutions intraveineuses contenant de l'héparine sodique et du chlorure de potassium a été démontrée.

Les solutions reconstituées seront examinées visuellement afin de rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration, si l'emballage extérieur le permet. Les solutions d'Ertapenem SUN sont incolores à jaune. Les variations de couleur au sein de cette gamme n'affectent pas l'activité.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Les Pays-Bas

8. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1656/001
EU/1/22/1656/002

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Les Pays-Bas

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Roumanie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ertapenem SUN 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion
ertapénème

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 1 g d'ertapénème

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Bicarbonate de sodium (E500), hydroxyde de sodium (E524)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution
Pour usage unique seulement

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Les Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1656/001 1 flacon
EU/1/22/1656/002 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ertapenem SUN 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion
ertapénème
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour usage unique seulement

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 g

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ertapenem SUN 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion ertapénème

Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ertapenem SUN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Ertapenem SUN
3. Comment utiliser Ertapenem SUN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ertapenem SUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ertapenem SUN et dans quel cas est-il utilisé

Ertapenem SUN contient l'ertapénème qui est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Il agit en tuant un large panel de bactéries (germes) qui provoquent des infections dans diverses parties de votre corps.

Ertapenem SUN peut être administré aux patients âgés de 3 mois et plus.

Traitement :

Votre médecin a prescrit Ertapenem SUN parce que vous ou votre enfant avez une (ou plusieurs) des infections suivantes :

- infection de l'abdomen
- infection des poumons (pneumonie)
- infections gynécologiques
- infections cutanées du pied chez le diabétique.

Prévention :

- Prévention des infections postopératoires en chirurgie du côlon et du rectum chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration d'Ertapenem SUN

N'utilisez jamais Ertapenem SUN

- si vous êtes allergique au principe actif (ertapénème) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique aux antibiotiques tels que les pénicillines, les céphalosporines ou les carbapénèmes (utilisés dans le traitement d'infections).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant de prendre Ertapenem SUN.

Pendant le traitement, si vous développez une réaction allergique (telle que gonflement du visage, de la langue ou de la gorge, des difficultés à respirer ou à avaler, une éruption cutanée), informez-en immédiatement votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent.

Alors que des antibiotiques dont Ertapenem SUN tuent certaines bactéries, d'autres bactéries et champignons peuvent croître anormalement. Ceci est appelé une prolifération. Votre médecin surveillera toute prolifération et vous traitera si nécessaire.

Il est important que vous informiez votre médecin si vous avez une diarrhée avant, pendant ou après un traitement par Ertapenem SUN. Ceci parce que vous pouvez avoir une colite (une inflammation de l'intestin). Ne prenez aucun médicament pour traiter la diarrhée avant d'avoir eu l'accord de votre médecin.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments appelés acide valproïque ou valproate de sodium (voir ci-dessous **Autres médicaments et Ertapenem SUN**).

Informez votre médecin de tout problème médical que vous avez ou avez eu, en particulier :

- Maladie rénale. Il est très important que votre médecin sache si vous avez une maladie des reins ou si vous êtes sous dialyse.
- Allergies à des médicaments, dont des antibiotiques.
- Troubles du système nerveux central, tels que tremblements localisés ou convulsions.

Enfants et adolescents (3 mois à 17 ans)

L'expérience avec Ertapenem SUN est limitée chez les enfants de moins de 2 ans. Pour cette tranche d'âge, votre médecin décidera du bénéfice potentiel de l'utilisation de ce médicament. Il n'y a pas de donnée chez l'enfant de moins de 3 mois.

Autres médicaments et Ertapenem SUN

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez un médicament appelé acide valproïque ou valproate de sodium (utilisés dans le traitement de l'épilepsie, des troubles bipolaires, de la migraine ou de la schizophrénie). Ceci parce qu'Ertapenem SUN peut modifier le mécanisme d'action de certains médicaments. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Ertapenem SUN en association avec cet autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'ertapénème n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Ertapenem SUN ne sera utilisé au cours de la grossesse que si votre médecin décide que le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque encouru pour le fœtus.

Les femmes qui reçoivent Ertapenem SUN ne doivent pas allaiter, car il est retrouvé dans le lait maternel et par conséquent des effets indésirables peuvent survenir chez l'enfant allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.

Certains effets indésirables tels qu'étourdissements et somnolence, rapportés avec l'ertapénème, peuvent altérer chez certains patients l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Ertapenem SUN contient du sodium

Ce médicament contient environ 158 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose de 1 g. Cela équivaut à 7,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Ertapenem SUN 1?

Ertapenem SUN sera toujours préparé et administré par voie intraveineuse (dans une veine) par un médecin ou un autre professionnel de santé.

La dose recommandée d'Ertapenem SUN chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans et plus est de 1 gramme (g), administré une fois par jour.

La dose recommandée chez les enfants âgés de 3 mois à 12 ans est de 15 mg/kg administrés deux fois par jour (ne pas dépasser 1 g/jour).

Votre médecin décidera du nombre de jours de traitement dont vous avez besoin.

Pour la prévention des infections postopératoires en chirurgie du côlon ou du rectum, la dose recommandée d'Ertapenem SUN est de 1 g en administration intraveineuse unique, dans l'heure qui précède la chirurgie.

Il est très important de poursuivre votre traitement par Ertapenem SUN aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

Si vous avez reçu plus d'Ertapenem SUN que vous n'auriez dû

Si vous craignez que l'on vous ait administré une trop grande quantité d'Ertapenem SUN, veuillez contacter immédiatement votre médecin ou tout autre professionnel de santé.

Si une dose d'Ertapenem SUN a été oubliée

Si vous craignez qu'une dose ait été omise, veuillez contacter immédiatement votre médecin ou tout autre professionnel de santé.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Adultes de 18 ans et plus :

Depuis la commercialisation de ce médicament, des réactions allergiques graves (anaphylaxie), syndrome d'hypersensibilité (réactions allergiques incluant éruption cutanée, fièvre, résultats sanguins anormaux) ont été rapportés. Les premiers symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent inclure gonflement du visage, et/ou de la gorge. Si ces symptômes apparaissent informez-en immédiatement votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent.

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- maux de tête
- diarrhée, nausées, vomissements
- rash, démangeaisons
- problèmes au niveau de la veine dans laquelle le médicament a été administré (y compris inflammation, formation d'une boule, gonflement au point d'injection, ou fuite de liquide dans le tissu et la peau autour du point d'injection)

- augmentation du nombre de plaquettes
- modifications de certains tests sanguins qui vérifient le fonctionnement du foie

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- étourdissements, somnolence, insomnie, confusion, convulsions
- pression artérielle basse, rythme cardiaque lent,
- essoufflement, mal de gorge
- constipation, mycose buccale, diarrhée due à l'antibiotique, régurgitation acide, sécheresse de la bouche, indigestion, perte de l'appétit
- rougeur de la peau
- pertes blanches et irritation vaginale
- douleur abdominale, fatigue, infection due à un champignon, fièvre, œdème/gonflement, douleur thoracique, goût anormal
- modifications de certains tests sanguins et urinaires

Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) sont :

- diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- diminution du sucre dans le sang
- agitation, anxiété, dépression, tremblement
- rythme cardiaque irrégulier, augmentation de la pression artérielle, saignement, rythme cardiaque rapide
- congestion nasale, toux, saignement de nez, pneumonie, râles bronchiques, sifflement
- inflammation de la vésicule biliaire, difficulté à avaler, incontinence des matières fécales, jaunisse, trouble du foie
- inflammation de la peau, infection de la peau due à un champignon, desquamation cutanée, infection de la plaie après une opération
- crampe musculaire, douleur de l'épaule
- infection des voies urinaires, insuffisance rénale
- fausse couche, saignement génital
- allergie, malaise, péritonite pelvienne, modifications de la partie blanche de l'œil, évanouissement
- la peau peut devenir dure au point d'injection
- gonflement des vaisseaux sanguins de la peau

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) sont :

- hallucinations
- diminution de l'état de conscience
- modifications de l'état mental (dont agressivité, délire, désorientation, changements de l'état mental)
- mouvements anormaux
- faiblesse musculaire
- démarche mal assurée
- coloration des dents

Il y a eu également des cas de modifications de certains paramètres biologiques.

Si vous présentez de taches cutanées surélevées ou remplies de liquide sur une grande surface de votre corps, informez-en votre médecin ou infirmier/ère immédiatement.

Enfants et adolescents (3 mois à 17 ans) :

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- diarrhée
- érythème fessier du nourrisson

- douleur au point de perfusion
- modification du nombre de globules blancs
- modification de certains tests sanguins qui vérifient le fonctionnement du foie

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- maux de tête
- bouffées de chaleur, pression artérielle élevée, petites taches rouge violacé sur la peau
- décoloration des selles, selles noires à l'aspect de goudron
- rougeur de la peau, rash cutané
- brûlures, démangeaisons, rougeur et chaleur au point de perfusion, rougeur au point d'injection
- augmentation du nombre de plaquettes
- modification de certains tests biologiques

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) sont :

- hallucinations
- modifications de l'état mental (dont agressivité)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ertapenem SUN?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ertapenem SUN

La substance active d'Ertapenem SUN est l'ertapénème 1 g.

Les autres composants sont : bicarbonate de sodium (E500) et hydroxyde de sodium (E524). Voir rubrique 2 « Ertapenem SUN 1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion contient du sodium ».

Comment se présente Ertapenem SUN et contenu de l'emballage extérieur

Ertapenem SUN est une poudre blanchâtre à jaune pâle.

Les solutions d'Ertapenem SUN sont incolores à jaune solutions colorées. Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas son activité.

Ertapenem SUN est fourni en boîtes de 1 flacon ou 10 flacons.

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87, 2132JH Hoofddorp,

Les Pays-Bas

Fabricant

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87, 2132JH Hoofddorp,
Les Pays-Bas

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, 400632,
Roumanie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./Тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 (0) 214 40399 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judetul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Mode de reconstitution et de dilution d'Ertapenem SUN :

Pour usage unique seulement.

Préparation pour administration intraveineuse :

Ertapenem SUN doit être reconstitué puis dilué avant administration.

Adultes et adolescents (13 ans à 17 ans)Reconstitution

Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'Ertapenem SUN avec 10 mL d'eau pour préparations injectables ou avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour obtenir une solution reconstituée de 100 mg/mL approximativement. Bien agiter pour dissoudre.

Dilution

Pour une poche de diluant de 50 mL : Pour une dose d'1 g, transférer immédiatement le contenu du flacon reconstitué dans une poche de 50 mL d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection ; ou

Pour un flacon de diluant de 50 mL : Pour une dose d'1 g, retirer 10 mL d'un flacon de 50 mL d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection et les jeter. Transférer le contenu du flacon de 1 g d'Ertapenem SUN reconstitué dans le flacon de 50 mL de la solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection.

Perfusion

Perfuser sur une période de 30 minutes.

Enfants (3 mois à 12 ans)

Reconstitution

Reconstituer le contenu d'un flacon de 1 g d'Ertapenem SUN avec 10 mL d'eau pour préparations injectables ou avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour obtenir une solution reconstituée de 100 mg/mL approximativement. Bien agiter pour dissoudre.

Dilution

Pour une poche de diluant : transférer un volume équivalent à 15 mg/kg de poids corporel (ne pas dépasser 1 g/jour) dans une poche d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour une concentration finale de 20 mg/mL ou moins ;

ou

Pour un flacon de diluant : transférer un volume équivalent à 15 mg/kg de poids corporel (ne pas dépasser 1 g/jour) dans un flacon de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection pour une concentration finale de 20 mg/mL ou moins.

Perfusion

Perfuser sur une période de 30 minutes.

La solution reconstituée sera diluée dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection immédiatement après préparation.

Les solutions diluées seront utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Les solutions diluées (approximativement 20 mg/mL d'ertapénème) sont physiquement et chimiquement stables pendant 6 heures à température ambiante (25°C) ou pendant 24 heures de 2 à 8°C (au réfrigérateur). Les solutions doivent être utilisées dans les 4 heures après avoir été sorties du réfrigérateur. Ne pas congeler les solutions reconstituées.

Les solutions reconstituées seront examinées visuellement afin de rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration, si l'emballage extérieur le permet. Les solutions d'Ertapenem SUN sont de couleur incolore à jaune. Les variations de couleur au sein de cette gamme n'affectent pas l'activité.

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