

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ertapenem ACS Dobfar 1 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ertapenem 1,00 g (sub formă de ertapenem sodic).

Excipient cu efect cunoscut: fiecare flacon de 1 g conține sodiu aproximativ 6,00 mEq (aproximativ 137 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă sau gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament

Ertapenem ACS Dobfar este indicat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani) și la adulți pentru tratamentul următoarelor tipuri de infecții provocate de bacterii care sunt sau ar putea fi sensibile la ertapenem, când este necesară terapie parenterală (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Infecții intra-abdominale
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Infecții ginecologice acute
- Infecții ale tegumentului sau ale țesutului moale de la nivelul membrelor inferioare în cazul pacienților diabetici (vezi pct 4.4)

Prevenire

Ertapenem ACS Dobfar este indicat pentru profilaxia infecției locale după intervenția chirurgicală colorectală la adulți (vezi pct. 4.4).

Trebuie luat în considerare ghidul oficial privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratament

Adulți și adolescenți (cu vârsta între 13 și 17 ani): doza de Ertapenem ACS Dobfar este de 1 gram (g), administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă (vezi pct. 6.6).

Sugari și copii (cu vârsta între 3 luni și 12 ani): doza de Ertapenem ACS Dobfar este de 15 mg/kg administrată

intravenos de două ori pe zi (nu trebuie să depășească 1 g/zi) (vezi pct. 6.6).

Prevenire

Adulți: pentru a preveni infecțiile locale după intervenția chirurgicală colorectală, doza recomandată este de 1 g, ca doză unică administrată intravenos, în întregime, cu 1 oră înainte de intervenția chirurgicală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ertapenem ACS Dobfar la copii cu vârsta sub 3 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală

Ertapenem ACS Dobfar poate fi utilizat pentru tratarea infecțiilor la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară și moderată. La pacienții cu un clearance al creatininei > 30 ml/minut și $1,73$ m² nu este necesară ajustarea dozei. Nu există date suficiente privitoare la siguranța și eficacitatea administrării ertapenemului la pacienții cu insuficiență renală severă, pentru a se putea face recomandări privitoare la doze. De aceea, ertapenemul nu trebuie administrat acestor pacienți (vezi pct. 5.2.). Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu insuficiență renală.

Pacienți hemodializați

Nu există date suficiente privitoare la siguranța și eficacitatea administrării ertapenemului la pacienții hemodializați, pentru a se putea face recomandări privitoare la doze. De aceea, ertapenemul nu trebuie administrat acestor pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu funcție hepatică deteriorată (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Trebuie administrată doza de Ertapenem ACS Dobfar recomandată, cu excepția cazurilor de insuficiență renală severă (vezi *Insuficiență renală*).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă: Ertapenem ACS Dobfar trebuie să fie perfuzat pe o perioadă de 30 minute. Durata obișnuită a tratamentului cu Ertapenem ACS Dobfar este de 3 până la 14 zile, dar poate varia în funcție de tipul și severitatea infecției și a agentului/agenților patogen(i) care a(au) determinat-o. Când este indicat din punct de vedere clinic, se poate face înlocuirea cu un medicament antibacterian adecvat cu administrare orală, dacă s-a observat un progres clinic.

Soluțiile reconstituite de Ertapenem ACS Dobfar sunt incolore până la galben pal.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipersensibilitate la oricare alt medicament antibacterian carbapenemic
- Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacție tegumentară severă) la oricare alt tip de agent antibacterian beta-lactamic (de exemplu, peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale la pacienții tratați cu beta-lactamine. Apariția acestor reacții este mai probabilă la pacienții cu antecedente de sensibilitate la alergeni multipli. Înainte de începerea tratamentului cu ertapenem, trebuie efectuată o investigație atentă a reacțiilor de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine, alte beta-lactamine și alți alergeni (vezi pct. 4.3). Dacă apare o reacție alergică la ertapenem, tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.8). **Reacțiile anafilactice grave necesită tratament de urgență.**

Suprainfecție

Utilizarea îndelungată a ertapenemului poate favoriza colonizarea cu microorganisme rezistente. Evaluarea repetată a stării pacientului este esențială. Dacă survine o suprainfecție în timpul tratamentului, trebuie instituite măsuri adecvate.

Colita asociată cu administrarea de antibiotice

Colita asociată cu administrarea de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul administrării de ertapenem și pot varia ca severitate de la ușoare până la potențial letale. De aceea, este important să se ia în calcul acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree după administrarea agenților antibacterieni. Trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu Ertapenem ACS Dobfar și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie să fie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Crize convulsive

De-a lungul investigațiilor clinice la pacienții adulți tratați cu ertapenem (1 g o dată pe zi) au fost raportate crize convulsive în timpul tratamentului sau în perioada de urmărire de 14 zile după administrare. Crizele convulsive au apărut cel mai frecvent la pacienții vârstnici și la cei cu tulburări preexistente ale sistemului nervos central (SNC) (de exemplu leziuni cerebrale sau antecedente de convulsii) și/sau funcție renală compromisă. Observații similare au fost făcute în perioada după punerea pe piață.

Encefalopatie

A fost raportată encefalopatie la utilizarea ertapenemului (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează apariția encefalopatiei induse de ertapenem (de exemplu mioclonie, convulsii, modificare a statusului mental, reducere a nivelului de conștiență), trebuie luată în considerare întreruperea administrării ertapenemului. Pacienții cu insuficiență renală au risc mai mare de encefalopatie indusă de ertapenem, iar remiterea poate fi prelungită.

Administrarea concomitentă cu acid valproic

Administrarea concomitentă de ertapenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Expunere suboptimală

Pe baza datelor disponibile nu a putut fi exclus faptul că în câteva cazuri de intervenții chirurgicale cu durata mai mare de 4 ore, pacienții pot fi expuși la concentrații suboptimale de ertapenem și consecutiv, riscului unui potențial eșec al tratamentului. De aceea, este necesară precauție în asemenea cazuri mai puțin întâlnite.

Excipient

Acest medicament conține sodiu aproximativ 6,00 mEq (aproximativ 137 mg) per doză de 1,0 g echivalent cu 6,85 % din doză maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Considerații pentru administrarea la grupe speciale de pacienți

Experiența privind utilizarea ertapenemului în tratamentul infecțiilor severe este limitată. În studiile clinice pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate la adulți, 25 % dintre pacienții evaluați tratați cu ertapenem au avut forma severă a bolii (definită conform indexului de severitate al pneumoniei > III). În cadrul studiilor clinice pentru tratamentul infecțiilor ginecologice acute la adulți, 26 % dintre pacienții evaluați tratați cu ertapenem au avut forma severă a bolii (definită în funcție de temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ și/sau bacteriemie); zece

pacienți au avut bacteriemie. Dintre pacienții evaluați tratați cu ertapenem în cadrul unui studiu clinic pentru tratamentul infecțiilor intra- abdominale la adulți, 30 % au avut peritonită generalizată și 39 % au avut infecții cu alte localizări decât la nivelul apendicelui, inclusiv la nivelul stomacului, duodenului, intestinului subțire, colonului, vezicii biliare; a existat un număr redus de pacienți evaluabili care au fost înrolați cu scorul APACHE II ≥ 15 și eficacitatea la acești pacienți nu a fost stabilită.

Nu a fost stabilită eficacitatea ertapenemului în tratarea pneumoniei dobândite în comunitate, determinate de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină.

Nu a fost determinată eficacitatea ertapenemului în tratarea infecțiilor piciorului diabetic cu osteomielită concomitentă.

Există relativ puțină experiență privind administrarea de ertapenem copiilor cu vârsta sub doi ani. Pentru această grupă de vârstă, trebuie acordată atenție deosebită în ceea ce privește stabilirea sensibilității agentului (-ților) infecțioși la ertapenem. Nu există date privitoare la copiii cu vârsta sub 3 luni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Sunt puțin probabile interacțiunile cauzate de inhibiția clearance-ului medicamentelor mediat prin glicoproteina P sau prin citocromul P (CYP) (vezi pct. 5.2).

În cazul administrării concomitente de acid valproic și medicamente carbapenemice au fost raportate scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale acidului valproic, care pot să ajungă sub intervalul terapeutic. Concentrațiile plasmatice scăzute ale acidului valproic pot duce la un control inadecvat al convulsiilor; prin urmare, utilizarea concomitentă de ertapenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată și trebuie avute în vedere tratamente antibacteriene sau anticonvulsivante alternative.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Studiile la animale nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte privind sarcina, dezvoltarea embrio-fetală, nașterea sau dezvoltarea post-natală. Cu toate acestea, ertapenemul nu trebuie să fie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial depășește riscul posibil asupra fătului.

Alăptarea

Ertapenemul este excretat în laptele matern. Ca urmare a posibilelor reacții adverse la sugar, mamele nu trebuie să-și alăpteze sugarii în timpul tratamentului cu ertapenem.

Fertilitatea

Nu există studii adecvate și bine controlate referitoare la efectul administrării de ertapenem asupra fertilității la bărbați și femei. Studiile non-clinice nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ertapenem ACS Dobfar poate influența capacitatea pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că la utilizarea Ertapenem ACS Dobfar au fost raportate amețeli și somnolență (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți

Numărul total de pacienți tratați cu ertapenem în cadrul studiilor clinice a fost de peste 2200, dintre care peste 2150 au primit o doză de 1 g ertapenem. S-au raportat reacții adverse (considerate de investigator ca fiind posibil, probabil sau sigur legate de medicament) la aproximativ 20 % dintre pacienții tratați cu ertapenem. Tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la 1,3 % dintre pacienți. Suplimentar, la 476 pacienți s-a administrat ertapenem în doză unică de 1 g, anterior intervenției chirurgicale, într-un studiu clinic pentru profilaxia infecțiilor locale după intervenția chirurgicală colorectală.

Pentru pacienții la care s-a administrat doar Ertapenem ACS Dobfar, cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului și al perioadei de observație de 14 zile după întreruperea tratamentului au fost: diaree (4,80 %), complicații la injectarea intravenoasă (4,5 %) și greață (2,8 %). Pentru pacienții la care s-a administrat doar Ertapenem, cele mai frecvente anomalii ale analizelor de laborator și ratele respective de incidență ale acestora în timpul tratamentului și al perioadei de observație de 14 zile după întreruperea tratamentului au fost: creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de ALT (4,6 %), AST (4,6 %), fosfatază alcalină (3,8 %) și a numărului de trombocite (3,0 %).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani)

Numărul total de pacienți tratați cu ertapenem în cadrul studiilor clinice a fost de 384. Profilul global de siguranță este comparabil cu cel al pacienților adulți. S-au raportat reacții adverse (considerate de investigator ca fiind posibil, probabil sau sigur legate de medicament) la aproximativ 20,8 % din pacienții tratați cu ertapenem. Tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la 0,50 % dintre pacienți.

Pentru pacienții la care s-a administrat doar ertapenem, cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului și al perioadei de observație de 14 zile după întreruperea tratamentului au fost: diaree (5,2 %) și durere la locul de injectare (6,1 %).

Pentru pacienții la care s-a administrat doar ertapenem, cele mai frecvente anomalii ale analizelor de laborator și ratele respective de incidență ale acestora în timpul tratamentului și al perioadei de observație de 14 zile după întreruperea tratamentului au fost: scăderi ale numărului de neutrofile (3,00 %) și creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de ALT (2,9 %) și AST (2,8 %).

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Pentru pacienții la care s-a administrat doar ertapenem, următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul tratamentului și al perioadei de observație de 14 zile după întreruperea tratamentului:

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$); Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

	Adulți cu vârsta de 18 ani și peste	Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani)
Infecții și infestări	<i>Mai puțin frecvente:</i> candidoză orală, candidoză, infecție fungică, enterocolită pseudomembranoasă, vaginită <i>Rare:</i> pneumonie, dermatomicoză, infecție a plăgii postoperatorii, infecție a tractului urinar	
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Rare:</i> neutropenie, trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Rare:</i> alergie <i>Cu frecvență necunoscută:</i> anafilaxie	

	incluzând reacțiile anafilactoide	
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Mai puțin frecvente:</i> anorexie <i>Rare:</i> hipoglicemie	
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i> insomnie, stare confuzională <i>Rare:</i> agitație, anxietate, depresie <i>Cu frecvență necunoscută:</i> alterarea statusului mintal (incluzând comportament agresiv, delir, dezorientare, modificări ale statusului mintal)	<i>Cu frecvență necunoscută:</i> status mental modificat (incluzând agresivitate)
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> cefalee <i>Mai puțin frecvente:</i> amețeli, somnolență, disgeuzie, crize convulsive (vezi pct. 4.4) <i>Rare:</i> tremor, sincopă <i>Cu frecvență necunoscută:</i> halucinații, scădere a nivelului de conștiință, diskinezie, mioclonie, tulburări ale mersului, encefalopatie (vezi pct. 4.4).	<i>Mai puțin frecvente:</i> cefalee <i>Cu frecvență necunoscută:</i> halucinații
Tulburări oculare	<i>Rare:</i> tulburări la nivelul sclerei	
Tulburări cardiace	<i>Mai puțin frecvente:</i> bradicardie sinusală <i>Rare:</i> aritmie, tahicardie	
Tulburări vasculare	<i>Frecvente:</i> complicații la locul de injectare în venă, flebită/tromboflebită <i>Mai puțin frecvente:</i> hipotensiune arterială <i>Rare:</i> hemoragie, creștere a tensiunii arteriale	<i>Mai puțin frecvente:</i> bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Mai puțin frecvente:</i> dispnee, disconfort faringian <i>Rare:</i> congestie nazală, tuse, epistaxis, raluri/ronhus, respirație zgomotoasă	
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente:</i> diaree, greață, vărsături <i>Mai puțin frecvente:</i> constipație, regurgitație acidă, xerostomie, dispepsie, durere abdominală <i>Rare:</i> disfagie, incontinență fecală, peritonită la nivelul pelvisului <i>Cu frecvență necunoscută:</i> pătare a dinților	<i>Frecvente:</i> diaree <i>Mai puțin frecvente:</i> modificare a culorii materiilor fecale, melenă
Tulburări hepato-biliare	<i>Rare:</i> colecistită, icter, tulburări hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> erupții cutanate, prurit <i>Mai puțin frecvente:</i> eritem, urticarie <i>Rare:</i> dermatită, descumare,	<i>Frecvente:</i> dermatită de scutec <i>Mai puțin frecvente:</i> eritem, erupții cutanate, peteșii

	vasculită indusă de hipersensibilitate <i>Cu frecvență necunoscută:</i> pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), erupție tranzitorie cutanată determinată de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Rare:</i> crampe musculare, durere la nivelul umărului <i>Cu frecvență necunoscută:</i> slăbiciune musculară	
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Rare:</i> insuficiență renală, insuficiență renală acută	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	<i>Rare:</i> avort	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<i>Rare:</i> hemoragie genitală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Mai puțin frecvente:</i> extravazare, astenie/fatigabilitate, febră, edem/tumefiere, durere la nivelul toracelui <i>Rare:</i> indurație la locul injectării, stare generală de rău	<i>Frecvente:</i> durere la locul de injectare <i>Mai puțin frecvente:</i> senzație de arsură, prurit la locul injectării, eritem la locul injectării și senzație de căldură
Investigații diagnostice		
Biochimie	<i>Frecvente:</i> creșteri ale valorilor concentrației plasmatice de ALT, AST, fosfatază alcalină <i>Mai puțin frecvente:</i> creșteri ale valorilor concentrației serice de bilirubină totală, bilirubină directă, bilirubină indirectă, creatinină serică, uree, glucoză serică <i>Rare:</i> scăderi ale valorilor concentrației serice de bicarbonat, creatinină, potasiu; creșteri ale valorilor concentrației serice de LDH, fosfor, potasiu	<i>Frecvente:</i> creșteri ale valorilor concentrației plasmatice de ALT și AST
Hematologie	<i>Frecvente:</i> creșterea numărului de trombocite <i>Mai puțin frecvente:</i> scăderi ale numărului de leucocite, trombocite, neutrofile segmentate, reducerea valorilor hemoglobinei și hematocritului; creșteri ale numărului de eozinofile, creșterea timpului parțial de tromboplastină activat, a timpului de protrombină, creșteri ale numărului de neutrofile segmentate și de leucocite <i>Rare:</i> scăderi ale numărului de	<i>Frecvente:</i> scăderi ale numărului de neutrofile <i>Mai puțin frecvente:</i> creșteri ale numărului de trombocite, a timpului parțial de tromboplastină activat, a timpului de protrombină, scăderi ale valorilor hemoglobinei

	limfocite; creșteri ale numărului de neutrofile în bandă, limfocite, metamielocite, monocite, mielocite; limfocite atipice	
Sumar de urină	<i>Mai puțin frecvente:</i> creșteri ale numărului de bacterii din urină, a numărului de leucocite din urină, a numărului de celule epiteliale și hematii din urină, fungi prezenți în urină <i>Rare:</i> creșterea valorilor concentrației de urobilinogen	
Diverse	<i>Mai puțin frecvente:</i> test pozitiv pentru toxina <i>Clostridium difficile</i>	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozajului cu ertapenem. Este puțin probabil supradozajul cu ertapenem. Administrarea intravenoasă de ertapenem, cu o doză zilnică de 3 g timp de 8 zile, la adulții voluntari sănătoși, nu a cauzat toxicitate semnificativă. În studiile clinice la adulți, administrarea inadecvată de până la 3 g pe zi nu a dus la reacții adverse importante din punct de vedere clinic. În studiile clinice pediatrice, o singură doză administrată intravenos (i.v.) de 40 mg/kg până la maxim 2 g nu a determinat toxicitate.

Cu toate acestea, în cazul unui supradozaj, tratamentul cu Ertapenem ACS Dobfar trebuie întrerupt și trebuie administrat un tratament general de susținere până la eliminarea renală.

Ertapenemul poate fi eliminat într-o anumită măsură prin hemodializă (vezi pct 5.2); cu toate acestea, nu sunt disponibile informații referitoare la utilizarea hemodializei ca metodă de tratare a supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Proprietăți generale

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH03

Mecanism de acțiune

Ertapenemul inhibă sinteza peretelui celular bacterian, după atașarea la proteinele de legare ale penicilinei (PBPs). La *Escherichia coli*, cea mai mare afinitate este pentru PBPs 2 și 3.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

Similar altor agenți antimicrobieni beta-lactamici, timpul în care concentrația plasmatică a ertapenemului depășește CMI a organismelor infectante s-a dovedit a fi cel mai bine corelată cu eficacitatea terapiei în studiile preclinice FC/FD.

Mecanism de rezistență

Pentru speciile considerate a fi sensibile la ertapenem, rezistența a fost mai puțin frecventă în studiile de observație din Europa. La culturile rezistente, rezistența la alți agenți antibacterieni din clasa carbapenemului a fost detectată numai la unele dar nu la toate probele recoltate. Ertapenemul este efectiv stabil la hidrolizarea de către majoritatea claselor de beta-lactamaze, inclusiv penicilinaze, cefalosporinaze și beta-lactamaze cu spectru extins, dar nu și la metalo-beta-lactamaze.

Stafilococii și enterococii rezistenți la metiliclină sunt rezistenți la ertapenem, din cauza lipsei de sensibilitate a PBP țintă; *P. aeruginosa* și alte bacterii non-fermentative sunt în general rezistente, probabil datorită penetrării scăzute și efluxului activ.

Rezistența apare mai puțin frecvent la *Enterobacteriaceae*, iar ertapenemul este în general activ împotriva celor care prezintă beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE). Rezistența poate fi totuși observată când BLSE-urile sau alte beta-lactamaze potente (de exemplu, tipul AmpC) sunt corelate cu permeabilitatea membranelor redusă, determinată de pierderea unuia sau mai multor pori de la nivelul membranei externe sau cu efluxul reglat la nivel înalt. Rezistența poate apărea, de asemenea, prin achiziționarea de beta-lactamaze cu activitate semnificativă de hidrolizare a carbapenemului (de exemplu, metalo-beta-lactamaze de tip IMP, VIM sau KPC), deși acestea sunt rare.

Mecanismul de acțiune al ertapenemului diferă față de alte clase de antibiotice, cum ar fi chinolonele, aminoglicozidele, macrolidele și tetraciclinele. Nu există nicio bază propusă care să justifice rezistența încrucișată între ertapenem și aceste substanțe. Cu toate acestea, microorganismele pot prezenta rezistență la mai mult de o clasă de agenți antibacterieni, atunci când mecanismul este sau include impermeabilitate la unele componente și/sau o pompă de eflux.

Concentrații critice

Valorile critice ale CMI conform EUCAST sunt următoarele:

- *Enterobacteriaceae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *M. catarrhalis*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- Specii anaerobe Gram-negativ: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- Specii anaerobe Gram-pozitiv: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- Streptococi din grupul Viridans: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- Concentrații critice fără legătură cu speciile: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ și $R > 0,5 \text{ mg/l}$

(NB: Sensibilitatea stafilococilor la ertapenem este indicată de sensibilitatea la metiliclină și sensibilitatea streptococilor de grup A, B, C și G este indicată de sensibilitatea la benzilpenicilină)

Cei care prescriu medicamentul sunt informați că trebuie să consulte valorile critice pentru CMI valabile local, dacă acestea sunt disponibile.

Sensibilitate microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și temporal pentru speciile selectate și se recomandă cunoașterea informațiilor locale privitoare la rezistență, mai ales când se tratează infecții severe. Grupuri localizate de infecție, induse de patogeni rezistenți la carbapenem, au fost raportate în Uniunea

Europeană. Informațiile de mai jos prezintă doar o îndrumare aproximativă a probabilității ca microorganismele să fie sau nu sensibile la ertapenem.

Specii frecvent sensibile:
Aerobe Gram-pozitiv: Stafilococi sensibili la meticilină (inclusiv <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negativ: <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>
Anaerobe: Specii de <i>Clostridium</i> (exclusiv <i>C. difficile</i>)* Specii de <i>Eubacterium</i> * Specii de <i>Fusobacterium</i> * Specii de <i>Peptostreptococcus</i> * <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * Specii de <i>Prevotella</i> *
Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă:
Aerobe Gram-pozitiv: Stafilococi rezistenți la meticilină +#
Anaerobe: <i>Bacteroides fragilis</i> și specii din Grupul <i>B. fragilis</i> *
Microorganisme cu rezistență naturală:
Aerobe Gram-pozitiv: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterococci inclusiv <i>Enterococcus faecalis</i> și <i>Enterococcus faecium</i>
Aerobe Gram-negativ: Specii de <i>Aeromonas</i> Specii de <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe: Specii de <i>Lactobacillus</i>
Altele: Specii de <i>Chlamydia</i>

Specii de *Mycoplasma*
 Specii de *Rickettsia*
 Specii de *Legionella*

* Activitatea a fost demonstrată satisfăcător în cadrul studiilor clinice.

† Eficacitatea Ertapenem ACS Dobfar în tratarea pneumoniei comunitare dobândite, determinată de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină, nu a fost stabilită.

+ frecvența rezistenței dobândite > 50 % în unele State Membre

Stafilococii rezistenți la metilicilină (inclusiv MRSA) sunt întotdeauna rezistenți la beta-lactamaze.

Informații obținute din studiile clinice

Eficacitatea în cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți

În cadrul studiilor randomizate, comparative, multicentrice, efectuate la pacienții cu vârste între 3 luni și 17 ani obiectivul principal a fost evaluarea siguranței în administrare și secundar evaluarea eficacității ertapenemului la acest grup.

Procentul pacienților cu răspuns clinic favorabil evaluat în cadrul vizitelor după tratament din populația clinică modificată ITT, este prezentat mai jos:

Afecțiune†	Vârstă	Ertapenem		Ceftriaxonă	
		n/m	%	n/m	%
Pneumonie dobândită în comunitate (PCD)	3 la 23 luni	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 la 12 ani	55/57	96,5	16/17	94,10
	13 la 17 ani	3/3	100,0	3/3	100,0
Afecțiune	Vârstă	Ertapenem		Ticarcilină/clavulanat	
		n/m	%	n/m	%
Infecții intra-abdominale (IIA)	2 la 12 ani	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 la 17 ani	15/16	93,8	4/6	66,7
Infecții pelviene acute(IAP)	13 la 17 ani	25/25	100,0	8/8	100,0

† Sunt incluși 9 pacienți din grupul tratat cu ertapenem (7 cu CAP și 2 cu IAI), 2 pacienți din grupul tratat cu ceftriaxonă (2 CAP) și 1 pacient cu IAI din grupul tratat cu ticarcilină/clavulanat, cu bacteriemie secundară la includerea în studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Concentrația plasmatică

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrarea unică prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute a unei doze de 1 g la adulți tineri sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 25 și 45 ani) a fost de 155 micrograme/ml (C_{max}) la 0,50 ore după administrare (la terminarea perfuzării), 9 micrograme/ml la 12 ore după administrarea dozei și 1 microgram/ml la 24 ore după doză.

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a ertapenemului la adulți crește aproximativ proporțional cu doza, în intervalul de doze de 0,5 - 2 g.

Nu există acumulări de ertapenem la adulți după administrare intravenoasă de doze repetate, între 0,5 și 2 g zilnic.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrarea unică prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute a unei doze de 15 mg/kg (până la doza maximă de 1 g) la pacienți cu vârsta între 3 și 23 luni, a fost de 103,8 micrograme/ml (C_{max}) la 0,5 ore după administrare (la terminarea perfuzării), 13,50 micrograme/ml la 6 ore după administrarea dozei și 2,5 micrograme/ml la 12 ore după doză.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrarea unică prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute a unei doze de 15 mg/kg (până la doza maximă de 1 g) la pacienți cu vârsta între 2 și 12 ani, a fost de 113,2 micrograme/ml (C_{max}) la 0,5 ore după administrare (la terminarea perfuzării), 12,8 micrograme/ml la 6 ore după administrarea dozei și 3,0 micrograme/ml la 12 ore după doză.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrarea unică prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute a unei doze de 20 mg/kg (până la doza maximă de 1 g) la pacienți cu vârsta între 13 și 17 ani, a fost de 170,4 micrograme/ml (C_{max}) la 0,5 ore după administrare (la terminarea perfuzării), 7,0 micrograme/ml la 12 ore după administrarea dozei și 1,1 micrograme/ml la 24 ore după doză.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrarea unică prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute a unei doze de 1 g la 3 pacienți cu vârsta între 13 - 17 ani a fost de 155,9 micrograme/ml (C_{max}) la 0,5 ore după administrare (la terminarea perfuzării) și 6,2 micrograme/ml la 12 ore după administrarea dozei.

Distribuție

Ertapenemul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice umane. La adulții tineri sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 25 și 45 ani), legarea ertapenemului de proteine scade pe măsură ce concentrația plasmatică crește, de la o legare de aproximativ 95 % la o concentrație plasmatică < 50 micrograme/ml, până la o legare de aproximativ 92 % la o concentrație plasmatică de aproximativ 155 micrograme/ml (concentrația medie realizată la terminarea perfuzării, după o doză intravenoasă de 1 g).

Volumul de distribuție (V_{dse}) al ertapenemului la adulți este de aproximativ 8 litri (0,11 litri/kg), aproximativ 0,20 litri/kg la copii cu vârste între 3 luni și 12 ani și de aproximativ 0,16 litri/kg la copii cu vârste între 13 și 17 ani.

Concentrația de ertapenem realizată la adult, în lichidul flictenular, la fiecare loc de recoltare, în cea de-a treia zi de administrare intravenoasă a dozei de 1 g/zi a indicat un raport dintre ASC în lichidul flictenular și ASC plasmatică de 0,61.

Studiile *in-vitro* indică faptul că ertapenemul are un efect redus asupra legării de proteinele plasmatice a unor medicamente cunoscute că se leagă în proporție mare de aceste proteine (warfarină, etinil estradiol și noretindronă). Modificarea procentului de legare a fost < 12 % la concentrația plasmatică maximă a ertapenemului atinsă după o doză de 1 g. *In vivo*, probenecidul (500 mg la fiecare 6 ore) a scăzut procentul de legare a ertapenemului în plasmă la terminarea perfuzării, la subiecții tratați cu o singură doză de 1 g administrată intravenos, de la aproximativ 91 % până la 87 %. Efectele acestei modificări sunt anticipate a fi tranzitorii. Este puțin probabil să apară interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic determinate de dislocarea unui alt medicament de către ertapenem sau de dislocarea ertapenemului de către un alt medicament.

Studiile *in vitro* indică faptul că ertapenemul nu inhibă transportul digoxinei sau vinblastinei mediat de glicoproteina P, iar ertapenemul nu este un substrat pentru transportul mediat de glicoproteina P.

Metabolizare

La adulții tineri sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 23 și 49 ani), după administrarea intravenoasă a ertapenemului marcat radioactiv în doză de 1 g, radioactivitatea plasmatică este în principal determinată de ertapenem (94 %).

Principalul metabolit al ertapenemului este derivatul cu inelul deschis format prin hidroliza mediată de dehidropeptidaza I a inelului beta-lactamic.

Studiile *in vitro* asupra microzomilor din ficatul uman indică faptul că ertapenemul nu inhibă metabolizarea mediată de oricare dintre cele 6 principale izoenzime ale CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze de 1 g ertapenem marcat radioactiv, la adulți tineri sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 23 și 49 ani), aproximativ 80 % se regăsește în urină, iar 10 % în materiile fecale. Din procentul de 80 % regăsit în urină, aproximativ 38 % este excretat ca ertapenem nemodificat și aproximativ 37 % ca metabolit cu inel deschis.

La adulții tineri sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani) și la pacienții cu vârsta între 13 și 17 ani, cărora li s-a administrat intravenos o doză de 1 g, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 4 ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică la copiii cu vârste între 3 luni și 12 ani este de aproximativ 2,5 ore. Concentrația medie de ertapenem din urină depășește 984 micrograme/ml în perioada de 0-2 ore după administrare și 52 micrograme/ml în perioada de 12-24 ore după administrare.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Concentrațiile plasmatice ale ertapenem sunt comparabile la bărbați și femei.

Vârstnici

Concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă a unor doze de ertapenem de 1 și 2 g este ușor mai mare (aproximativ 39 % și respectiv 22 %) la adulți vârstnici sănătoși (≥ 65 ani), față de adulții tineri (< 65). În lipsa unei insuficiențe renale severe, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Concentrația plasmatică de ertapenem este comparabilă la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, după administrarea intravenoasă a unei doze zilnice de 1 g.

După administrarea dozei de 20 mg/kg (până la doza maximă de 1 g), valorile parametrilor farmacocinetici la pacienții cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani au fost în general comparabile cu cele ale adulților tineri sănătoși. Pentru a obține o estimare a datelor farmacocinetice pentru cazul în care toți pacienții din acest grup ar fi primit o doză de 1 g, datele farmacocinetice au fost calculate prin ajustarea la doza de 1 g, presupunând o evoluție liniară. Compararea rezultatelor indică faptul că o doză zilnică de 1 g ertapenem realizează un profil farmacocinetic comparabil între pacienții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani și adulți. Raporturile (13-17 ani/adulți) pentru ASC, concentrația la terminarea perfuzării și concentrația la jumătatea intervalului de administrare a dozei au fost de 0,99, 1,20, și respectiv 0,84.

Concentrația plasmatică la jumătatea intervalului de administrare a dozei după o singură doză de ertapenem de 15 mg/kg administrată intravenos la pacienți cu vârsta între 3 luni și 12 ani este comparabilă cu concentrația plasmatică la jumătatea intervalului de administrare a dozei după o doză de 1 g administrată intravenos zilnic la adulți (vezi Concentrația plasmatică). Clearance-ul plasmatic al ertapenemului (ml/minut și kg) la pacienți cu vârsta între 3 luni și 12 ani este de aproximativ 2 ori mai mare, comparativ cu cel la adulți. După administrarea dozei de 15 mg/kg, valoarea ASC și concentrația plasmatică la jumătatea intervalului de administrare a dozei la pacienții cu vârsta între 3 luni și 12 ani au fost comparabile cu cele ale adulților tineri sănătoși tratați cu o doză de 1 g ertapenem administrată intravenos.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu a fost stabilită farmacocinetica ertapenemului la pacienții cu insuficiență hepatică. Datorită metabolizării hepatice limitate a ertapenemului, nu este de așteptat ca farmacocinetica acestuia să fie afectată de insuficiența hepatică. De aceea, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți cu insuficiență renală

După o singură doză de 1 g de ertapenem administrată intravenos la adulți, ASC pentru ertapenemul total (legat și nelegat) și pentru ertapenemul nelegat sunt similare la pacienții cu insuficiență renală ușoară (Clcr 60 până la 90 ml/minut și 1,73 m²), comparativ cu subiecții sănătoși (cu vârsta între 25 și 82 ani). ASC pentru ertapenemul total și ertapenemul nelegat la pacienții cu insuficiență renală moderată (Clcr 31 până la 59 ml/minut/1,73 m²) sunt mai mari de aproximativ 1,5 și, respectiv, 1,8 ori prin comparație cu subiecții sănătoși. ASC pentru ertapenemul total și ertapenemul nelegat la pacienții cu insuficiență renală severă (Clcr 5 până la 30 ml/minut/1,73 m²) sunt mai mari de aproximativ 2,6 și, respectiv, 3,4 ori comparativ cu subiecții sănătoși. ASC pentru ertapenemul total și ertapenemul nelegat la pacienții care necesită hemodializă sunt mai mari de aproximativ 2,9 și, respectiv, 6,0 ori între ședințele de dializă, comparativ cu subiecții sănătoși. După o singură doză de 1 g administrată intravenos imediat anterior ședinței de hemodializă, aproximativ 30 % din doză este recuperată în lichidul dializat. Nu există date privitoare la copii cu insuficiență renală.

Nu sunt disponibile date suficiente privitoare la siguranța și eficacitatea administrării ertapenemului la pacienții cu insuficiență renală avansată care necesită hemodializă, pentru a se putea recomanda o doză. De aceea, ertapenemul nu trebuie administrat acestor pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. La șobolanii cărora li s-au administrat doze mari de ertapenem s-a înregistrat, totuși, scăderea numărului de neutrofile, care nu a fost considerată a fi o problemă de siguranță semnificativă. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al ertapenemului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenocarbonat de sodiu

Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului la 7,5

6.2 Incompatibilități

A nu se utiliza solvenți sau lichide perfuzabile care conțin glucoză pentru reconstituirea sau administrarea ertapenemului.

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După diluare: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru soluții diluate (aproximativ 20 mg/ml ertapenem) a fost demonstrată timp de 6 ore la 25°C sau timp de 24 ore la până la 8°C (în frigider). Soluțiile

trebuie să fie utilizate în decurs de 4 ore de la scoaterea lor din frigider. A nu se congela soluțiile de Ertapenem ACS Dobfar.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră de tip I a 20 ml, cu dop din cauciuc clorobutilic și capsă detașabilă din aluminiu.

Disponibil în cutii cu 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru utilizare:

Pulbere	Solvent de reconstituire	Volum de adăugat	Volum aproximativ înlocuit
1 g	Apă pentru preparate injectabile	10 ml	0.7 ml
1 g	Soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9 %)	10 ml	0.7 ml

Pentru o singură utilizare.

Soluțiile reconstituite trebuie diluate în soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) imediat după preparare.

Pregătirea pentru administrare intravenoasă:

Ertapenem ACS Dobfar trebuie reconstituit și apoi diluat înainte de administrare.

Adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani)

Reconstituire

Conținutul unui flacon cu 1 g Ertapenem ACS Dobfar se reconstituie cu 10 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a obține o soluție reconstituită cu o concentrație de aproximativ 100 mg/ml. A se agita puternic pentru dizolvare (vezi pct. 6.4.)

Diluare

Pentru o pungă cu 50 ml solvent: pentru a se obține o doză de 1 g se transferă imediat conținutul reconstituit al flaconului într-o pungă cu 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,90 %);

sau

Pentru un flacon cu 50 ml solvent: pentru a se obține o doză de 1 g, se extrag și se îndepărtează 10 ml din flaconul cu 50 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Se transferă apoi conținutul reconstituit al flaconului cu 1 g Ertapenem ACS Dobfar în flaconul de 50 ml cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Perfuzare

A se perfuza pe o perioadă de 30 minute.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 12 ani)

Reconstituire

Conținutul unui flacon cu 1 g Ertapenem ACS Dobfar se reconstituie cu 10 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a obține o soluție reconstituită cu o concentrație de aproximativ 100 mg/ml. A se agita puternic pentru dizolvare. (Vezi pct. 6.4.)

Diluare

Pentru o pungă cu solvent: se transferă un volum corespunzător unei doze de 15 mg/kg (a nu se depăși 1 g pe zi) într-o pungă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a obține o concentrație finală de 20 mg/ml sau mai puțin; sau

Pentru un flacon cu solvent: se transferă un volum corespunzător unei doze de 15 mg/kg (a nu se depăși 1 g pe zi) într-un flacon cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a obține o concentrație finală de 20 mg/ml sau mai puțin.

Perfuzare

A se perfuza pe o perioadă de 30 minute.

S-a demonstrat compatibilitatea Ertapenem ACS Dobfar cu soluțiile intravenoase care conțin heparină sodică și clorură de potasiu.

Înainte de administrare soluțiile reconstituite trebuie verificate vizual pentru a depista existența de particule și modificări de culoare, în cazul în care recipientul permite acest lucru. Soluțiile de Ertapenem variază de la incolor la galben pal. Variațiile de culoare în limitele acestei game nu îi influențează efectul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ACS Dobfar S.p.A
Viale Addetta 4/12
20067 Tribiano (MI)
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15225/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2019
Reînnoirea autorizăției: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023