

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ertapenem Atb 1 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ertapenem 1,00 g.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare flacon 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 până la gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### *Tratament*

Ertapenem Atb 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 comunitară dobândită
- Infecții ginecologice acute
- Infecții ale tegumentului sau ale țesutului moale de la nivelul membrilor inferioare în cazul pacienților diabetici (vezi pct 4.4)

##### *Prevenire*

Ertapenem Atb 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 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 este de 15 mg/kg administrată de două ori pe zi (nu trebuie să depășească 1 g/zi) administrată intravenos (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 acestui medicament la copii cu vârsta sub 3 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

*Pacienți cu insuficiență renală:* Ertapenem poate fi utilizat pentru tratarea infecțiilor la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară și moderată. La pacienții cu un clearance al creatininei  $>30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup> 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 dozaj. De aceea, ertapenemul nu trebuie administrat acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date privitoare la copiii și adolescenții care suferă de insuficiență renală.

#### *Hemodializă*

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Vârșnici*

Trebuie administrată doza de Ertapenem Atb recomandată, cu excepția cazurilor de insuficiență renală severă (vezi *Pacienți cu insuficiență renală*).

#### Mod de administrare

*Administrare intravenoasă:* Ertapenem Atb trebuie să fie perfuzat pe o perioadă de 30 minute.

Durata obișnuită a tratamentului cu ertapenem 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 oral adecvat, dacă s-a observat un progres clinic.

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 agent 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 (anafactice) grave și ocazional letale la pacienții care au primit tratament 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 la 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 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 aceia 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.

### 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.

### Considerații pentru administrarea la grupe speciale de pacienți

Experiența privind utilizarea ertapenemului în tratamentul infecțiilor severe este limitată. În studiile clinice pentru tratamentul pneumoniei comunitare dobândite 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  $\geq 15$  și eficacitatea la acești pacienți nu a fost stabilită.

Nu a fost stabilită eficacitatea ertapenemului în tratarea pneumoniei comunitare dobândite, datorată *Streptococcus pneumoniae* care este rezistent la penicilină.

Nu a fost determinată eficacitatea ertapenemului în tratarea infecțiilor piciorului diabetic cu osteomieliță 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) infecțios (-și) la ertapenem. Nu există date privitoare la copiii cu vârsta sub 3 luni.

### Excipient

Ertapenem Atb conține sodiu, aproximativ 6,00 mEq (aproximativ 137 mg) la doza de 1 g. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### 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 mediat 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 poate influența capacitatea pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că la utilizarea de ertapenem 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 1,30 % 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, 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 (4,50 %) și greață (2,80 %). 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 (4,60 %), AST (4,60 %), fosfatază alcalină (3,80 %) 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 20,80 % din pacienții tratați cu ertapenem. Tratamentul a fost întrerupt datorită 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 (5,20 %) și durere la locul de injectare (6,10 %).

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 (2,90 %) și AST (2,80 %).

~~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 (5,20 %) și durere la locul de injectare (6,10 %).~~

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

	<i>Adulți cu vârsta de 18 ani și peste</i>	<i>Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani)</i>
<b>Infecții și infestări</b>	<i>Mai puțin frecvente:</i> Candidoză orală, candidoză, infecție fungică, enterocolită pseudomembranoasă, vaginită <i>Rare:</i> Pneumonie, dermatomicoză, infecția plăgii postoperatorii, infecția tractului urinar	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<i>Rare:</i> Neutropenie, Trombocitopenie	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<i>Rare:</i> Alergie <i>Cu frecvență necunoscută:</i> Anafilaxie incluzând reacțiile anafilactoide	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<i>Mai puțin frecvente:</i> Anorexie <i>Rare:</i> Hipoglicemie	
<b>Tulburări psihice</b>	<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> Stare mentală modificată (incluzând agresivitate)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<i>Frecvente:</i> Cefalee <i>Mai puțin frecvente:</i> Amețeli, somnolență, schimbarea gustului, crize convulsive (vezi pct. 4.4) <i>Rare:</i> Tremor, sincopă <i>Cu frecvență necunoscută:</i> Halucinații, scăderea nivelului de conștiință, diskinezie, mioclonie, tulburări ale mersului	<i>Mai puțin frecvente:</i> Cefalee <i>Cu frecvență necunoscută:</i> Halucinații
<b>Tulburări oculare</b>	<i>Rare:</i> Tulburări la nivelul sclerei	
<b>Tulburări cardiace</b>	<i>Mai puțin frecvente:</i> bradicardie sinusală <i>Rare:</i> Aritmie, tahicardie	
<b>Tulburări vasculare</b>	<i>Frecvente:</i> Complicații la locul de injectare în venă,	<i>Mai puțin frecvente:</i> Bufeuri, hipertensiune arterială

	flebită/tromboflebită <i>Mai puțin frecvente:</i> Hipotensiune arterială <i>Rare:</i> Hemoragie, creșterea tensiunii arteriale	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<i>Mai puțin frecvente:</i> Dispnee, disconfort faringian <i>Rare:</i> Congestie nazală, tuse, epistaxis, raluri/ronchus, respirație zgomotoasă	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<i>Frecvente:</i> Diaree, greață, vărsături <i>Mai puțin frecvente:</i> Constipație, regurgăție acidă, gură uscată, dispepsie, durere abdominală <i>Rare:</i> Disfagie, incontinență fecală, peritonită la nivelul pelvisului <i>Cu frecvență necunoscută:</i> pătarea dinților	<i>Frecvente:</i> Diaree <i>Mai puțin frecvente:</i> Materii fecale decolorate, melenă
<b>Tulburări hepato-biliare</b>	<i>Rare:</i> Colecistită, icter, tulburări hepatice	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<i>Frecvente:</i> Eruptii cutanate, prurit <i>Mai puțin frecvente:</i> Eritem, urticarie <i>Rare:</i> Dermatită, descuamare, <i>Cu frecvență necunoscută:</i> Eruptie tranzitorie cutanată determinată de medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)	<i>Frecvente:</i> Dermatite de scutec <i>Mai puțin frecvente:</i> Eritem, erupții cutanate, peteșii
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<i>Rare:</i> Crampe musculare, durere la nivelul umărului <i>Cu frecvență necunoscută:</i> Slăbiciune musculară	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<i>Rare:</i> Insuficiență renală, insuficiență renală acută	
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>	<i>Rare:</i> Avort	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	<i>Rare:</i> Hemoragie genitală	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<i>Mai puțin frecvente:</i> Extravazare, astenie/fatigabilitate, febră, edem/tumefiere, durere la nivelul toracelui <i>Rare:</i> Indurație la locul injectării, stare 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
<b>Investigații diagnostice</b>		
<b>Biochimie</b>	<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	<i>Frecvente:</i> Creșteri ale valorilor concentrației plasmatice de ALT și AST

	<p>directă, bilirubină indirectă, creatinină serică, uree, glucoză serică</p> <p><i>Rare:</i> Scăderi ale valorilor concentrației serice de bicarbonat, creatinină, potasiu; creșteri ale valorilor concentrației serice de LDH, fosfor, potasiu</p>	
<b>Hematologie</b>	<p><i>Frecvente:</i> Creșterea numărului de trombocite</p> <p><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</p> <p><i>Rare:</i> Scăderi ale numărului de limfocite; creșteri ale numărului de neutrofile în bandă, limfocite, metamielocite, monocite, mielocite; limfocite atipice</p>	
<b>Sumar de urină</b>	<p><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</p> <p><i>Rare:</i> Creșterea valorilor concentrației de urobilinogen</p>	
<b>Diverse</b>	<p><i>Mai puțin frecvente:</i> toxina <i>Clostridium difficile</i> pozitivă</p>	

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 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@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 pediatrie, 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 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: Antibiotice pentru administrare sistemică, 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 meticilină sunt rezistenți la ertapenem, datorită 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 reduse, 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 quinolonele, aminoglicozidele, macrolidele și tetracilinele. 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  $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus A, B, C, G*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  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*:  $S \leq 1 \text{ mg/l}$  și  $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Concentrații critice fără legătură cu speciile*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  și  $R > 1 \text{ mg/l}$

(NB: Sensibilitatea stafilococilor la ertapenem este indicată de sensibilitatea la meticilină)

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, datorate organismelor rezistente 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 *Staphylococcus aureus*)\*

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus pneumoniae*\*†

*Streptococcus pyogenes*

##### Aerobe Gram-negativ:

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*\*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

##### Anaerobe:

Specii de *Clostridium* (exclusiv *C. difficile*)\*

Specii de *Eubacterium*\*

Specii de *Fusobacterium*\*

Specii de *Peptostreptococcus*\*

*Porphyromonas asaccharolytica*\*

Specii de *Prevotella*\*

*Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă:*

##### Aerobe Gram-pozitive:

Stafilococi rezistenți la meticilină +#

Anaerobe: *Bacteroides fragilis* și specii din Grupul *B. fragilis*\*

*Microrganisme cu rezistență naturală*

##### Aerobe Gram-pozitive:

*Corynebacterium jeikeium*

Enterococi, inclusiv *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium*

##### Aerobe Gram-negativ:

Specii de *Aeromonas*

Specii de *Acinetobacter*

*Burkholderia cepacia*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

##### Anaerobe:

Specii de *Lactobacillus*

##### Altele:

Specii de *Chlamydia*

Specii de *Mycoplasma*

Specii de *Rickettsia*

Specii de *Legionella*

\* Activitatea a fost demonstrată satisfăcător în cadrul studiilor clinice.

† Eficacitatea ertapenemului 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 meticilină (inclusiv MRSA) sunt întotdeauna rezistenți la betalactamaze.

#### 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†	Vârsta	Ertapenem		Ceftriaxonă	
		n/m	%	n/m	%
Pneumonie comunitară dobândită (PCD)	3 la 23 luni	31/35	88,60	13/13	100,00
	2 la 12 ani	55/57	96,50	16/17	94,10
	13 la 17 ani	3/3	100,00	3/3	100,00
Afecțiune	Vârsta	Ertapenem		Ticarcilină/clavulanat	
		n/m	%	n/m	%
Infecții intraabdominale (IIA)	2 la 12 ani	28/34	82,40	7/9	77,80
	13 la 17 ani	15/16	93,80	4/6	66,70
Infecții pelviene acute(IAP)	13 la 17 ani	25/25	100,00	8/8	100,00

† Sunt incluși 9 pacienți din grupul care a primit ertapenem (7 cu CAP și 2 cu IAI), 2 pacienți din grupul care a primit ceftriaxonă (2 CAP) și 1 pacient cu IAI din grupul care a primit ticarcilină/clavulanat, cu bacteriemie secundară la începutul studiului

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Concentrația plasmatică

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrare unică prin perfuzie intravenoasă 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<sub>max</sub>) 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 0,50 - 2 g.

Nu există acumulări de ertapenem la adulți după administrare intravenoasă de doze multiple, între 0,50 și 2 g zilnic.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrare unică prin perfuzie intravenoasă de 30 minute a unei doze de 15 mg/kg (până la doza maximă de 1 g) la pacienți cu vârste între 3 și 23 luni, a fost de 103,80 micrograme/ml (C<sub>max</sub>) la 0,5 ore după administrare (la terminarea perfuzării), 13,50 micrograme/ml la 6 ore după administrarea dozei și 2,50 micrograme/ml la 12 ore după doză.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrare unică prin perfuzie intravenoasă de 30 minute a unei doze de 15 mg/kg (până la doza maximă de 1 g) la pacienți cu vârste între 2 și 12 ani, a fost de 113,20 micrograme/ml (C<sub>max</sub>) la 0,5 ore după administrare (la terminarea perfuzării), 12,80 micrograme/ml la 6 ore după administrarea dozei și 3,00 micrograme/ml la 12 ore după doză.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrare unică prin perfuzie intravenoasă de 30 minute a unei doze de 20 mg/kg (până la doza maximă de 1 g) la pacienți cu vârste între

13 și 17 ani, a fost de 170,40 micrograme/ml (Cmax) la 0,5 ore după administrare (la terminarea perfuzării), 7,00 micrograme/ml la 12 ore după administrarea dozei și 1,10 micrograme/ml la 24 ore după doză.

Valoarea medie a concentrației plasmatice a ertapenemului, după administrare unică prin perfuzie intravenoasă de 30 minute a unei doze de 1 g la 3 pacienți cu vârste între 13 - 17 ani a fost de 155,90 micrograme/ml (Cmax) la 0,50 ore după administrare (la terminarea perfuzării) și 6,20 micrograme/ml la 12 ore după administrarea dozei.

#### Distribuție

Ertapenemul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice. 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 (Vdss) al ertapenemului la adulți este de aproximativ 8 l (0,11 l/kg), aproximativ 0,20 l/kg la copii cu vârste între 3 luni și 12 ani și de aproximativ 0,16 l/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 a dozei intravenoase 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 a se lega mult de aceste proteine (warfarină, etinil estradiol și noretindronă). Modificarea nivelului 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 fracția de legare a ertapenemului în plasmă la terminarea perfuzării, la subiecții care au primit o singură doză intravenoasă de 1 g, 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 datorate înlocuirii unui alt medicament de către ertapenem sau înlocuirii ertapenemului cu 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 betalactamic.

Studiile *in vitro* asupra microzomilor din ficatul uman indică faptul că ertapenemul nu inhibă metabolismul mediat 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 vârste între 13 și 17 ani, cărora li s-a administrat o doză intravenoasă 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 plasmatică 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 ( $\geq 65$  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 copii cu vârste cuprinse 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 lineară. Compararea rezultatelor indică faptul că o doză zilnică de 1 g ertapenem realizează un profil farmacocinetic comparabil între pacienții cu vârste cuprinse 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 intravenoasă de ertapenem de 15 mg/kg la pacienți cu vârste între 3 luni și 12 ani este comparabilă cu concentrația plasmatică la jumătatea intervalului de administrare a dozei după o doză intravenoasă zilnică de 1 g la adulți (vezi Concentrația plasmatică). Clearance-ul plasmatic al ertapenemului (ml/min și kg) la pacienți cu vârste 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 vârste între 3 luni și 12 ani au fost comparabile cu cele ale adulților tineri sănătoși care au primit intravenos o doză de 1 g ertapenem.

### 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.

### Insuficiență renală

După o singură doză intravenoasă de 1 g de ertapenem administrată 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/min și  $1,73 \text{ m}^2$ ) comparativ cu subiecții sănătoși (cu vârste între 25 și 82 ani). ASC pentru ertapenemul total și ertapenemul nelegat la pacienții cu insuficiență renală moderată (Clcr 31 până la 59 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ) 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/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ) 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 administrarea unei singure doze intravenoase de 1 g imediat anterior ședinței de hemodializă, aproximativ 30 % din doză este recuperată în lichidul dializat. Nu există date privitoare la copiii care suferă de 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 care au primit doze mari de ertapenem s-a înregistrat, totuși, scăderea numărului de neutrofile, care nu a fost considerat a fi o problemă de siguranță semnificativă.

Nu s-au efectuat studii pe termen lung asupra animalelor pentru a evalua potențialul carcinogen al ertapenemului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Bicarbonat de sodiu

Hidroxid de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

A nu se utiliza solvenți sau lichide perfuzabile care conțin dextroză 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 reconstituire: soluțiile diluate trebuie utilizate imediat după preparare. Dacă nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului. Soluțiile diluate (aproximativ 20 mg/ml ertapenem) sunt stabile din punct de vedere fizic și chimic timp de 6 ore, la temperatura camerei (25°C) sau timp de 24 ore la temperatura de 2-8°C (în frigider). Soluțiile trebuie să fie utilizate în decurs de 4 ore după ce au fost scoase din frigider. A nu se congela soluțiile de ertapenem.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, tip I, capacitate 20 ml, închise cu dop din cauciuc clorobutitic, care este acoperit cu capsă din aluminiu și disc din polipropilenă.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

*Instrucțiuni pentru utilizare:*

Pentru utilizare unică.

Soluțiile reconstituite trebuie diluate în soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,90 %) imediat după preparare. Soluțiile diluate se vor folosi imediat după preparare.

Soluții pentru reconstituire:

-apă pentru preparate injectabile

-clorură de sodiu 9 mg/ml (0,90 %)

*Pregătirea pentru administrare intravenoasă:*

Ertapenem Atb 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 Atb se reconstituie cu 10 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,90 %) 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 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 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 (0,90 %). Se transferă apoi conținutul reconstituit al flaconului cu 1 g Ertapenem Atb în flaconul de 50 ml cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,90 %).

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 Atb se reconstituie cu 10 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,90 %) 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 (0,90 %) 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 (0,90 %) 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 ertapenemului 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**

Antibiotice SA.

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10414/2017/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .