

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ertapenem Generis 1 g pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1,0 g de ertapenem (como ertapenem de sódio).

Excipiente com efeito conhecido: Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 6,0 mEq de sódio (cerca de 137 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento

Ertapenem Generis é indicado em doentes pediátricos (3 meses a 17 anos de idade) e em adultos para o tratamento das seguintes infecções, quando causadas por bactérias com suscetibilidade conhecida ou muito provável ao ertapenem, e quando for necessária terapêutica por via parentérica (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeções intra-abdominais
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Infeções ginecológicas agudas
- Infeções do pé diabético na pele e tecidos moles (ver secção 4.4).

Prevenção

Ertapenem Generis está indicado em adultos para a profilaxia de infecção no local de intervenção cirúrgica após cirurgia colorretal eletiva (ver secção 4.4).

Deverão ter-se em consideração as normas orientadoras sobre o uso adequado dos produtos antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento

Adultos e adolescentes (13 a 17 anos de idade): A dose de Ertapenem Generis é de 1 grama (g) administrado uma vez por dia por via intravenosa (ver secção 6.6).

Lactentes e crianças (3 meses a 12 anos de idade): A dose de Ertapenem Generis é de 15 mg/kg administrado duas vezes por dia (de modo a não exceder 1 g/dia) por via intravenosa (ver secção 6.6).

Prevenção

Adultos: Para prevenir as infeções no local de intervenção cirúrgica após cirurgia colorretal eletiva, a posologia recomendada é de 1 g administrado como uma dose intravenosa única, a ser finalizada até 1 hora antes da incisão cirúrgica.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ertapenem Generis em crianças com idade inferior a 3 meses não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Compromisso renal

Ertapenem Generis pode ser usado para o tratamento de infeções em doentes adultos com compromisso renal leve a moderado. Em doentes que tenham depuração da creatinina > 30 ml/min/1,73 m², não é necessário qualquer ajustamento posológico. Os dados existentes sobre segurança e eficácia do ertapenem em doentes com compromisso renal grave são inadequados para apoiar uma recomendação posológica. Consequentemente, o ertapenem não deve ser usado nestes doentes (ver secção 5.2). Não há dados em crianças e adolescentes com compromisso renal.

Hemodiálise

Os dados existentes sobre segurança e eficácia do ertapenem em doentes em hemodiálise são inadequados para apoiar uma recomendação posológica. Consequentemente, o ertapenem não deve ser usado nestes doentes.

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajustamento posológico em doentes com função hepática comprometida (ver secção 5.2).

Idosos

A dose recomendada de Ertapenem Generis deve ser administrada, exceto em casos de compromisso renal grave (ver *Compromisso renal*).

Modo de administração

Administração por via intravenosa: Ertapenem Generis deve ser administrado por perfusão durante um período de 30 minutos.

A duração habitual da terapêutica com Ertapenem Generis é de 3 a 14 dias, podendo variar, dependendo do tipo e gravidade da infeção e do(s) microrganismo(s) patogénico(s) causal(ais). Quando for clinicamente indicado, se tiver sido observada melhoria clínica, pode ser implementada a substituição por um medicamento antibacteriano de administração oral adequado.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipersensibilidade a qualquer outro agente antibacteriano do grupo carbapenem
- Hipersensibilidade grave (ex. reações anafiláticas, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agentes antibacterianos beta-lactâmicos (ex. penicilinas ou cefalosporinas).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) graves e ocasionalmente fatais em doentes a receber terapêutica com beta-lactâmicos. Há maior probabilidade destas reações ocorrerem em indivíduos com história de hipersensibilidade a múltiplos alérgenos. Antes de se iniciar a terapêutica com o ertapenem, deverá ser feito um interrogatório cuidadoso relativamente a anteriores reações de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas, outros beta-lactâmicos e outros alérgenos (ver secção 4.3). Se ocorrer uma reação alérgica ao ertapenem (ver secção 4.8), a terapêutica tem que ser interrompida imediatamente. **Reações anafiláticas graves necessitam de imediato tratamento de emergência.**

Superinfecção

A utilização prolongada de ertapenem pode resultar numa proliferação de organismos não suscetíveis. É essencial a avaliação constante do estado do doente. Se ocorrer uma superinfecção durante a terapêutica, devem ser tomadas medidas adequadas.

Colite associada a antibióticos

Foram notificadas colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa com ertapenem que podem variar em termos de gravidade, desde ligeira até acarretar risco de vida. Assim, é importante considerar este diagnóstico em doentes que apresentem diarreia subsequente à administração de medicamentos antibacterianos. Deve considerar-se a interrupção da terapêutica com Ertapenem Generis e a administração de tratamento específico para o *Clostridioides difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo.

Convulsões

Durante a investigação clínica foram notificadas convulsões em doentes adultos tratados com ertapenem (1 g uma vez por dia) durante o tratamento ou no período de acompanhamento de 14 dias. As convulsões ocorreram mais frequentemente em doentes idosos e naqueles com doenças preexistentes do sistema nervoso central (SNC) (por ex., lesões cerebrais ou história de crises convulsivas) e/ou função renal comprometida. Foram feitas observações semelhantes no ambiente pós-comercialização.

Encefalopatia

Foi notificada encefalopatia com a utilização de ertapenem (ver secção 4.8). Em caso de suspeita de encefalopatia induzida pelo ertapenem (por exemplo, mioclonia, convulsões, estados confusionais, diminuição do nível de consciência) deve ser considerada a descontinuação do ertapenem. Os doentes com compromisso da função renal apresentam um risco mais elevado de encefalopatia induzida pelo ertapenem e a resolução pode ser prolongada.

Utilização concomitante com ácido valpróico

Não é recomendada a utilização concomitante de ertapenem e ácido valpróico/valproato de sódio (ver secção 4.5).

Exposição subótima

Com base nos dados disponíveis não se pode excluir que nos poucos casos de intervenções cirúrgicas que excedem as 4 horas, os doentes possam ficar expostos a concentrações subótimas de ertapenem e consequentemente em risco de possível insucesso do tratamento. Consequentemente, deve ter-se precaução nesses casos pouco vulgares.

Considerações para o uso em populações específicas

É limitada a experiência com a utilização de ertapenem no tratamento de infecções graves. Em estudos clínicos para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, em adultos, 25% dos doentes passíveis de avaliação tratados com ertapenem apresentavam doença grave (definida pelo índice de gravidade de pneumonia > III). Num estudo clínico para o tratamento de infecções ginecológicas agudas, em adultos, 26% dos doentes passíveis de avaliação tratados com ertapenem tinham doença grave (definida por temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e/ou bactеремia); dez doentes apresentavam bactеремia. Num estudo clínico para o tratamento de infecções intra-abdominais com ertapenem, em adultos, de entre os doentes passíveis de avaliação, 30% tinham peritonite generalizada e 39% apresentavam infecções noutros locais para além do apêndice, incluindo o estômago, duodeno, intestino delgado, colón e vesícula biliar; foi limitado o número de doentes incluídos passíveis de avaliação, com valores de APACHE II ≥ 15 , não tendo sido estabelecida a eficácia nestes doentes.

Não foi estabelecida a eficácia do Ertapenem no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade causada pelo *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina.

Não foi estabelecida a eficácia do ertapenem no tratamento de infecções do pé diabético com osteomielite concomitante.

É relativamente pequena a experiência com ertapenem em crianças com menos de dois anos de idade. Neste grupo etário, deve-se dar particular atenção ao estabelecimento da suscetibilidade do(s) organismo(s) infecioso(s) ao ertapenem. Não há dados disponíveis em crianças com menos de 3 meses de idade.

Excipiente

Este medicamento contém aproximadamente 137 mg de sódio por cada frasco para solução injetável, equivalente a 6.85% da dose diária máxima recomendada pela a OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É improvável a ocorrência de interações causadas pela inibição da depuração mediada pela glicoproteína-P ou pela inibição da depuração dos medicamentos mediada pelo CYP (ver secção 5.2).

A coadministração de ácido valpróico e agentes antibacterianos do grupo carbapenem está associada à notificação de reduções nos níveis séricos de ácido valpróico, promovendo, em alguns casos, níveis inferiores aos terapêuticos. A redução dos níveis séricos de ácido valpróico pode levar ao controle inadequado das convulsões, pelo que a utilização de ertapenem e ácido valpróico/valproato de sódio não é recomendada, devendo ser consideradas alternativas terapêuticas antibacterianas ou anticonvulsivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário e fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Contudo, o ertapenem não deve ser usado durante a gravidez, exceto se o possível benefício ultrapassar o potencial risco para o feto.

Amamentação

O ertapenem é excretado no leite humano. Devido à potencial ocorrência de efeitos adversos nos lactentes, as mães não deverão amamentar os seus recém-nascidos enquanto lhes estiver a ser administrado Ertapenem Generis.

Fertilidade

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre o efeito da utilização de ertapenem na fertilidade em homens e mulheres. Estudos pré-clínicos não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Ertapenem pode influenciar a capacidade dos doentes para conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas e sonolência com Ertapenem Generis (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

O número total de doentes tratados com ertapenem em estudos clínicos foi superior a 2.200, dos quais mais de 2.150 receberam uma dose de 1 g de ertapenem. Foram notificadas reações adversas (i.e., consideradas pelo investigador como possível, provável ou definitivamente relacionadas com o medicamento) em aproximadamente 20% dos doentes tratados com ertapenem. O tratamento foi interrompido devido a reações adversas em 1,3% dos doentes. Um grupo adicional de 476 doentes recebeu uma dose única de 1 g de ertapenem antes da cirurgia num estudo clínico para a profilaxia de infeções no local de intervenção cirúrgica após cirurgia colorretal.

Para os doentes que receberam apenas ertapenem, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante a terapêutica e num período de acompanhamento de 14 dias após a paragem do tratamento foram: diarreia (4,8%), complicações na veia onde foi administrada a perfusão (4,5%) e náusea (2,8%).

Para os doentes que receberam apenas ertapenem, as anomalias laboratoriais mais frequentemente notificadas e as respetivas taxas de incidência durante a terapêutica e num período de acompanhamento de 14 dias após a paragem do tratamento foram: aumentos da ALT (4,6%), AST (4,6%), fosfatase alcalina (3,8%) e contagem plaquetária (3,0%).

População pediátrica (dos 3 meses aos 17 anos de idade):

O número total de doentes tratados com ertapenem em estudos clínicos foi de 384. O perfil de segurança global é comparável ao dos doentes adultos. As reações adversas (i.e., consideradas pelo investigador como possível, provável ou definitivamente relacionadas com o medicamento) foram notificadas em aproximadamente 20,8% dos doentes tratados com ertapenem. O tratamento foi interrompido em 0,5% dos doentes devido a reações adversas.

Para os doentes que receberam apenas ertapenem, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante a terapêutica e num período de seguimento de 14 dias após a paragem do tratamento foram: diarreia (5,2%) e dor no local de perfusão (6,1%).

Para os doentes que receberam apenas ertapenem, as anomalias laboratoriais mais frequentemente notificadas e as respetivas taxas de incidência durante a terapêutica e num período de seguimento de 14 dias após paragem do tratamento foram: diminuições do número de neutrófilos (3,0%) e aumentos da ALT (2,9%) e da AST (2,8%).

Lista tabelar de reações adversas

Para os doentes que receberam apenas ertapenem, foram notificadas as seguintes reações adversas durante a terapêutica e num período de acompanhamento de 14 dias após a interrupção do tratamento:

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raras ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

	<i>Adultos com idade igual ou superior a 18 anos</i>	<i>Crianças e adolescentes (dos 3 meses aos 17 anos de idade)</i>
Infeções e infestações	<p><i>Pouco frequentes:</i> Candidíase oral, candidíase, infecção fúngica, enterocolite pseudomembranosa, vaginite</p> <p><i>Raras:</i> Pneumonia, dermatomicose, infecção de ferida pós-operatória, infecção do trato urinário</p>	
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Raras:</i> Neutropenia, trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário	<p><i>Raras:</i> Alergia</p> <p><i>Desconhecido:</i> Anafilaxia incluindo reações anafilactoides</p>	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<p><i>Pouco frequentes:</i> Anorexia</p> <p><i>Raras:</i> Hipoglicemia</p>	
Perturbações do foro psiquiátrico	<p><i>Pouco frequentes:</i> Insónia, confusão</p> <p><i>Raras:</i> Agitação, ansiedade, depressão</p> <p><i>Desconhecido:</i> Estado mental alterado (incluindo agressividade, delírio, desorientação, alterações de estado mental)</p>	<i>Desconhecido:</i> Estado mental alterado (incluindo agressividade)
Doenças do sistema nervoso	<p><i>Frequentes:</i> Cefaleias</p> <p><i>Pouco frequentes:</i> Tonturas, sonolência, alterações do paladar, convulsões (ver secção 4.4)</p> <p><i>Raras:</i> Tremores, síncope</p> <p><i>Desconhecido:</i> Alucinações, depressão da consciência, discinesia, mioclonia, perturbações da marcha, encefalopatia (ver secção 4.4)</p>	<p><i>Pouco frequentes:</i> Cefaleias</p> <p><i>Desconhecido:</i> Alucinações</p>
Afeções oculares	<i>Raras:</i> Alteração da esclerótica	

Cardiopatias	<i>Pouco frequentes:</i> Bradicardia sinusal <i>Raras:</i> Arritmia, taquicardia	
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> Complicação na veia perfundida, flebite/tromboflebite <i>Pouco frequentes:</i> Hipotensão <i>Raras:</i> Hemorragia, aumento da pressão arterial	<i>Pouco frequentes:</i> Afrontamento, hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Pouco frequentes:</i> Dispneia, mal-estar da faringe <i>Raras:</i> Congestão nasal, tosse, epistaxis, respiração ruidosa/roncos, respiração sibilante	
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> Diarreia, náuseas, vômitos <i>Pouco frequentes:</i> Obstipação, regurgitação ácida, xerostomia, dispepsia, dor abdominal <i>Raras:</i> Disfagia, incontinência fecal, peritonite pélvica <i>Desconhecido:</i> dentes manchados	<i>Frequentes:</i> Diarreia <i>Pouco frequentes:</i> Fezes descoradas, melenas
Afeções hepatobiliares	<i>Raras:</i> Colecistite, icterícia, perturbações do fígado	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> Erupção cutânea, prurido <i>Pouco frequentes:</i> Eritema, urticária <i>Raras:</i> Dermatite, descamação, vasculite de hipersensibilidade <i>Desconhecido:</i> Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), Erupção Cutânea com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (Síndrome de DRESS)	<i>Frequentes:</i> Dermatite das fraldas <i>Pouco frequentes:</i> Eritema, erupção cutânea, petequias
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Raras:</i> Cãibras musculares, dor no ombro <i>Desconhecido:</i> Fraqueza muscular	
Doenças renais e urinárias	<i>Raras:</i> Insuficiência renal, insuficiência renal aguda	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	<i>Raras:</i> Aborto	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Raras:</i> Hemorragia genital	
Perturbações gerais e alterações no local de	<i>Pouco frequentes:</i> Extravasamento, astenia/fadiga,	<i>Frequentes:</i> Dor no local de perfusão

administração	febre, edema/tumefação, dor torácica <i>Raras:</i> Endurecimento no local de injeção, mal-estar	<i>Pouco frequentes:</i> Ardor no local de perfusão, prurido no local de perfusão, eritema no local de perfusão, eritema no local de injeção, calor no local de perfusão
Exames complementares de diagnóstico		
Parâmetros químicos	<i>Frequentes:</i> Aumentos da ALT, da AST, da fosfatase alcalina <i>Pouco frequentes:</i> Aumentos na bilirrubina sérica total, bilirrubinemia sérica direta, bilirrubinemia sérica indireta, creatininemia, uremia, glicemia <i>Raras:</i> Diminuições do bicarbonato sérico, creatininemia e potássio sérico; aumentos da HDL sérica, fósforo sérico, potássio sérico	<i>Frequentes:</i> Valores aumentados de ALT e AST
Hematologia	<i>Frequentes:</i> Aumento do número de plaquetas <i>Pouco frequentes:</i> Diminuição dos leucócitos, do número de plaquetas, dos neutrófilos segmentados, da hemoglobina e do hematocrito; aumento dos eosinófilos, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, do tempo de protrombina, dos neutrófilos segmentados e dos leucócitos <i>Raras:</i> Diminuição dos linfócitos; aumento dos neutrófilos em banda, dos linfócitos, dos metamielócitos, dos monócitos, dos mielócitos; linfócitos atípicos;	<i>Frequentes:</i> Diminuições do número de neutrófilos <i>Pouco frequentes:</i> Aumentos do número de plaquetas, do tempo de tromboplastina parcial ativada, do tempo de protrombina, diminuição da hemoglobina
Análise de urina	<i>Pouco frequentes:</i> Aumento das bactérias na urina, dos leucócitos na urina, das células epiteliais na urina e dos eritrócitos na urina; presença de leveduras <i>Raras:</i> Aumento do urobilinogénio	
Outros	<i>Pouco frequentes:</i> Toxina do <i>Clostridioides difficile</i> positiva	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento de sobredosagem com ertapenem. É improvável a ocorrência de sobredosagem com ertapenem. A administração intravenosa de ertapenem a voluntários adultos saudáveis numa dose diária de 3 g durante 8 dias não provocou toxicidade significativa. Em estudos clínicos em adultos, a administração inadvertida de uma dose até 3 g num dia não causou reações adversas clinicamente importantes. Em estudos clínicos pediátricos, uma dose intravenosa (IV) única de 40 mg/kg até um máximo de 2 g não resultou em toxicidade.

Contudo, na eventualidade de ocorrência de sobredosagem, o tratamento com ertapenem deve ser interrompido, devendo ser ministrado tratamento de suporte até que se verifique a eliminação renal.

O ertapenem pode ser parcialmente removido por hemodiálise (ver secção 5.2); contudo, não está disponível informação sobre a utilização da hemodiálise para tratar a sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Propriedades gerais

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.4 Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Carbapenemes, código ATC: J01DH03

Mecanismo de ação

O ertapenem inibe a síntese da parede celular bacteriana, após fixação às proteínas de ligação à penicilina (PLPs). No caso da *Escherichia coli*, a afinidade é mais forte para as PLPs 2 e 3.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Tal como outros agentes antimicrobianos beta-lactâmicos, foi demonstrado em estudos pré-clínicos de farmacocinética/farmacodinâmica que o tempo em que a concentração plasmática de ertapenem excede a CIM do microrganismo é o parâmetro que se correlaciona melhor com a eficácia.

Mecanismo de resistência

Para as espécies consideradas suscetíveis ao ertapenem, a resistência foi pouco frequente nos estudos de vigilância na Europa. Nos isolados de microrganismos resistentes, foi observada resistência a outros agentes antibacterianos da classe dos carbapenem em alguns deles, mas não em todos os isolados. O

ertapenem é efetivamente estável à hidrólise pela maioria das classes de beta-lactamases, incluindo as penicilinases, cefalosporinases e beta-lactamases de largo espectro, mas não à das metalo-beta-lactamases.

Os estafilococos resistentes à meticilina e os enterococos são resistentes ao ertapenem, devido à insensibilidade para o alvo das PLP; A *P. aeruginosa* e outras bactérias não fermentadoras são geralmente resistentes, provavelmente devido à penetração limitada e ao efluxo ativo.

A resistência é pouco frequente nas *Enterobacteriaceae* e o ertapenem é geralmente ativo contra as que possuem beta-lactamases de largo espectro (ESLBs). Contudo, pode ser observada resistência quando as ESLBs ou outras beta-lactamases potentes (por ex., AmpC) estão presentes conjuntamente com uma redução da permeabilidade, surgindo através da perda de uma ou mais porinas da membrana externa ou com o efluxo ativado. A resistência pode também surgir através da aquisição de beta-lactamases com significativa atividade hidrolítica dos carbapenemes (por ex. metalo-beta-lactamases IMP e VIM ou tipos de KPC), sendo, no entanto, raras.

O mecanismo de ação do ertapenem difere do mecanismo de ação de outras classes de antibacterianos, como as quinolonas, aminoglicosídios, macrólidos e tetraciclínas. Não existe qualquer resistência cruzada dependente do alvo entre o ertapenem e estas substâncias. Contudo, os microrganismos podem apresentar resistência a mais do que uma classe de agentes antibacterianos, quando o mecanismo é, ou inclui, impermeabilidade a alguns compostos e/ou uma bomba de efluxo.

Breakpoints

Limites dos testes de sensibilidade

Os critérios interpretativos da CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de sensibilidade foram estabelecidos pelo European Committee on Antimicrobial Testing (EUCAST) para ertapenem e estão enumerados no seguinte endereço: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimuminhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Os médicos devem ser informados para consultar os *breakpoints* locais do CIM, se disponíveis.

Suscetibilidade microbiológica

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies selecionadas, sendo necessária informação sobre a resistência na região, particularmente no tratamento de infecções graves. Na União Europeia foi notificada a existência de focos de infecções localizados devidos aos organismos resistentes aos carbapenem. A seguinte informação fornece apenas uma orientação aproximada sobre a probabilidade dos microrganismos serem ou não suscetíveis ao ertapenem.

<i>Espécies habitualmente suscetíveis</i>
Aeróbios gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeróbios gram-negativos: <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>
Anaeróbios:
Espécies de <i>Clostridium</i> (excluindo <i>C. difficile</i>)*
Espécies de <i>Eubacterium</i> *
Espécies de <i>Fusobacterium</i> *
Espécies de <i>Peptostreptococcus</i> *
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> *
Espécies de <i>Prevotella</i> *
Espécies para as quais a resistência adquirida pode constituir um problema:
Aeróbios gram-positivos:
Estafilococos resistentes à meticilina +#
Anaeróbios:
<i>Bacteroides fragilis</i> e espécies do Grupo <i>B. fragilis</i> *
Organismos com resistência intrínseca:
Aeróbios gram-positivos:
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
Enterococos incluindo o <i>Enterococcus faecalis</i> e o <i>Enterococcus faecium</i>
Aeróbios gram-negativos:
Espécies de <i>Aeromonas</i>
Espécies de <i>Acinetobacter</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróbios:
Espécies de <i>Lactobacillus</i>
Outros:
Espécies de <i>Chlamydia</i>
Espécies de <i>Mycoplasma</i>
Espécies de <i>Rickettsia</i>
Espécies de <i>Legionella</i>

* Foi demonstrada atividade de forma satisfatória nos estudos clínicos.

† Não foi estabelecida a eficácia do Ertapenem no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade provocada por *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina.

+ Frequência de resistência adquirida > 50% em alguns Estados Membros

Estafilococos resistentes à meticilina (incluindo MRSA) são sempre resistentes aos beta-lactâmicos.

Informação dos estudos clínicos

Eficácia em Estudos Pediátricos

O ertapenem foi primeiramente avaliado para a segurança pediátrica e secundariamente para a eficácia em estudos multicêntricos, com distribuição aleatória comparativos, em doentes pediátricos dos 3 meses aos 17 anos de idade.

Na visita pós-tratamento, a proporção de doentes com uma avaliação da resposta clínica favorável na população IDTM é a seguir demonstrada:

Estratificação da Doença [†]	Estratificação da Idade	Ertapenem		Ceftriaxona	
		n/m	%	n/m	%
Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)	3 aos 23 meses	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 aos 12 anos	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 aos 17 anos	3/3	100,0	3/3	100,0
Infeções intraabdominais (IIA)	Estratificação da Idade	Ertapenem		Ticarcilina/clavulanato	
		n/m	%	n/m	%
	2 aos 12 anos	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 aos 17 anos	15/16	93,8	4/6	66,7
Infeções pélvicas agudas (IPA)	13 aos 17 anos	25/25	100,0	8/8	100,0

[†] Inclui 9 doentes do grupo do ertapenem (7 PAC e 2 IIA), 2 doentes do grupo da ceftriaxona (2 PAC) e 1 doente com IIA do grupo da ticarcilina/clavulanato com bactеремia secundária no início do estudo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Concentrações plasmáticas

As concentrações plasmáticas médias de ertapenem após uma perfusão intravenosa única de 30 minutos de uma dose de 1 g em adultos jovens saudáveis (25 a 45 anos de idade) foram de 155 microgramas/ml ($C_{máx}$) 0,5 h após a administração (final da perfusão), de 9 microgramas/ml 12 h após a administração e de 1 micrograma/ml 24 h após a administração.

A área sob a curva das concentrações plasmáticas (AUC) do ertapenem em adultos aumenta quase proporcionalmente à dose no intervalo posológico de 0,5 g a 2 g.

Não há acumulação de ertapenem em adultos após administração de doses intravenosas múltiplas no intervalo 0,5 a 2 g por dia.

As concentrações plasmáticas médias do ertapenem após uma perfusão intravenosa única de 30 minutos de uma dose de 15 mg/kg (até uma dose máxima de 1 g) em doentes dos 3 aos 23 meses de idade, foram de 103,8 microgramas/ml ($C_{máx}$) 0,5 horas após a administração (final da perfusão), de 13,5 microgramas/ml 6 horas após a administração e de 2,5 microgramas/ml 12 horas após a administração.

As concentrações plasmáticas médias do ertapenem após uma perfusão intravenosa única de 30 minutos de uma dose de 15 mg/kg (até uma dose máxima de 1 g) em doentes dos 2 aos 12 anos de idade foram de 113,2 microgramas/ml ($C_{máx}$) 0,5 horas após a administração (final da perfusão), de 12,8 microgramas/ml 6 horas após a administração e de 3,0 microgramas/ml 12 horas após a administração.

As concentrações plasmáticas médias do ertapenem após uma perfusão intravenosa única de 30 minutos de uma dose de 20 mg/kg (até uma dose máxima de 1 g) em doentes dos 13 aos 17 anos de idade foram de 170,4 microgramas/ml ($C_{máx}$) 0,5 horas após a administração (final da perfusão), de 7,0 microgramas/ml 12 horas após a administração e de 1,1 microgramas/ml 24 horas após a administração.

As concentrações plasmáticas médias do ertapenem após uma perfusão intravenosa única de 30 minutos de uma dose de 1 g em três doentes dos 13 aos 17 anos de idade foram de 155,9 microgramas/ml ($C_{\text{máx}}$) 0,5 horas após a administração (final da perfusão) e de 6,2 microgramas/ml 12 horas após a administração.

Distribuição

O ertapenem apresenta-se largamente ligado às proteínas plasmáticas humanas. Em adultos jovens saudáveis (25 a 45 anos de idade), a ligação do ertapenem às proteínas diminui, com o aumento das concentrações plasmáticas, desde uma ligação de aproximadamente 95% com uma concentração plasmática aproximada < 50 microgramas/ml, a uma ligação de aproximadamente 92% com uma concentração plasmática aproximada de 155 microgramas/ml (concentração média atingida no final da perfusão, após a administração de 1 g por via intravenosa).

O volume de distribuição (V_{dss}) do ertapenem em adultos é de aproximadamente 8 litros (0,11 litros/kg) e de, aproximadamente, 0,2 litros/kg em doentes pediátricos dos 3 meses aos 12 anos de idade e aproximadamente de 0,16 litros/kg em doentes pediátricos dos 13 aos 17 anos de idade.

As concentrações de ertapenem atingidas no fluido da vesícula cutânea dos adultos, em cada ponto de amostragem, no terceiro dia de administração de doses intravenosas de 1 grama por dia, apresentaram um rácio de AUC no fluido da vesícula cutânea: AUC no plasma de 0,61.

Os estudos *in vitro* indicam que foi reduzido o efeito do ertapenem sobre a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas dos medicamentos com elevada ligação às proteínas (varfarina, etinilestradiol, e noretindrona). A alteração na ligação foi < 12% na concentração plasmática máxima de ertapenem após a administração de uma dose de 1 g. Nos estudos *in vivo*, a probenecida (500 mg de 6 em 6 horas) diminuiu a fração ligada do ertapenem no plasma no final da perfusão em indivíduos a quem se administrou uma dose única de 1 g por via intravenosa, de aproximadamente 91% para aproximadamente 87%. Pensa-se que os efeitos desta alteração sejam transitórios. É improvável a existência de interação clinicamente significativa devida à deslocação de outro medicamento pelo ertapenem ou à deslocação do ertapenem por outro medicamento.

Estudos *in vitro* indicam que o ertapenem não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P, da digoxina nem da vimblastina, e que o ertapenem não é substrato para o transporte mediado pela glicoproteína-P.

Biotransformação

Em adultos jovens saudáveis (23 a 49 anos de idade), após perfusão intravenosa de 1 g de ertapenem marcado radioativamente, a radioatividade plasmática consiste predominantemente (94%) em ertapenem. O principal metabolito do ertapenem é o derivado de anel aberto formado pela hidrólise do anel beta-lactâmico mediada pela desidropeptidase-I.

Estudos *in vitro* efetuados em microssomas hepáticos humanos indicam que o ertapenem não inibe o metabolismo mediado por qualquer das seis principais isoformas do CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4.

Eliminação

Após a administração a adultos jovens saudáveis (23 a 49 anos de idade) de uma dose intravenosa de 1 g de ertapenem marcado radioativamente, aproximadamente 80% é recuperado na urina e 10% nas fezes. Dos 80% recuperados na urina, aproximadamente 3 % é excretado como fármaco inalterado e aproximadamente 37% na forma do metabolito de anel aberto.

Em adultos jovens saudáveis (18 a 49 anos de idade) e em doentes dos 13 aos 17 anos de idade a quem se administrou uma dose intravenosa de 1 g, a semivida plasmática média é de aproximadamente 4 horas. A semivida plasmática média em crianças dos 3 meses aos 12 anos de idade é de aproximadamente 2,5 horas. As concentrações médias de ertapenem na urina excederam os 984 microgramas/ml durante o período de 0 a 2 horas após a administração, e excederam os 52 microgramas/ml durante o período de 12 a 24 horas após a administração.

Populações especiais

Sexo

As concentrações plasmáticas de ertapenem são comparáveis em homens e mulheres.

Idosos

As concentrações plasmáticas após a administração de uma dose intravenosa de 1 g e 2 g de ertapenem são ligeiramente superiores (em aproximadamente 39% e 22%, respetivamente) em adultos idosos saudáveis (≥ 65 anos), em relação a adultos jovens (< 65 anos). Na ausência de compromisso renal grave, não é necessário qualquer ajustamento posológico em doentes idosos.

População pediátrica

As concentrações plasmáticas de ertapenem são comparáveis em doentes pediátricos dos 13 aos 17 anos de idade e em adultos, após a administração de uma dose intravenosa diária de 1 g.

Após a administração da dose de 20 mg/kg (até uma dose máxima de 1 g), os valores dos parâmetros farmacocinéticos em doentes dos 13 aos 17 anos de idade foram, de modo geral, comparáveis aos dos adultos jovens saudáveis. Por forma a fornecer uma estimativa dos dados farmacocinéticos, se todos os doentes deste grupo etário recebessem uma dose de 1 g, e assumindo linearidade, os dados farmacocinéticos foram calculados ajustando para uma dose de 1 g. Uma comparação de resultados demonstra que com uma dose diária de 1 g de ertapenem, o perfil farmacocinético em doentes dos 13 aos 17 anos de idade é comparável ao dos adultos. Os rácios (13 a 17 anos/adultos) para a AUC, a concentração no final da perfusão e a concentração no ponto médio do intervalo posológico foram, respetivamente, de 0,99, 1,20 e 0,84.

As concentrações plasmáticas no ponto médio do intervalo posológico após a administração de uma dose intravenosa única de 15 mg/kg de ertapenem em doentes dos 3 meses aos 12 anos de idade são comparáveis às concentrações plasmáticas no ponto médio do intervalo posológico após a administração a adultos de uma dose intravenosa diária de 1 g (ver Concentrações plasmáticas). A depuração plasmática (ml/min/kg) de ertapenem em doentes dos 3 meses aos 12 anos de idade é aproximadamente 2 vezes maior, quando comparada com a dos adultos. Com a dose de 15 mg/kg, o valor de AUC e as concentrações plasmáticas no ponto médio do intervalo posológico em doentes dos 3 meses aos 12 anos de idade, foram comparáveis às dos adultos jovens saudáveis a receber uma dose intravenosa de 1 g de ertapenem.

Compromisso hepático

Não foi estabelecida a farmacocinética do ertapenem em doentes com afecção hepática. Devido à limitada metabolização hepática do ertapenem, não se espera que a sua farmacocinética seja afetada pelo compromisso hepático. Assim, não é recomendado qualquer ajustamento posológico em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Após a administração de uma dose intravenosa única de 1 g de ertapenem a adultos, as AUCs do ertapenem total (ligado e não ligado) e do ertapenem não ligado são semelhantes em doentes com compromisso renal ligeiro (Cl_{cr} 60 a 90 ml/min/1,73 m²), em comparação com indivíduos saudáveis (com idades compreendidas entre os 25 e 82 anos). As AUCs do ertapenem total e do ertapenem não ligado são aproximadamente 1,5 vezes e 1,8 vezes superiores, respetivamente, em doentes com compromisso renal moderado (Cl_{cr} 31 a 59 ml/min/1,73 m²), em comparação com indivíduos saudáveis. As AUCs do ertapenem total e do ertapenem não ligado são aproximadamente 2,6 vezes e 3,4 vezes superiores, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave (Cl_{cr} 5 a 30 ml/min/1,73 m²), em comparação com indivíduos saudáveis. Nos doentes que necessitam de hemodiálise, as AUCs do ertapenem total e do ertapenem não ligado são aproximadamente 2,9 vezes e 6,0 vezes superiores, respetivamente, entre as sessões de diálise, em comparação com indivíduos saudáveis. Após a administração de uma dose intravenosa única de 1 g, imediatamente antes de uma sessão de hemodiálise, aproximadamente 30% da dose é recuperada no dialisado. Não há dados em doentes pediátricos com compromisso renal.

Os dados existentes sobre segurança e eficácia do ertapenem em doentes com compromisso renal avançada e doentes a necessitar de hemodiálise são inadequados para apoiar uma recomendação posológica. Consequentemente, o ertapenem não deve ser usado nestes doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Contudo, ocorreu diminuição do número de neutrófilos em ratos que receberam doses elevadas de ertapenem, não tendo este facto sido considerado um problema de segurança significativo. Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico do ertapenem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Bicarbonato de sódio
Hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,6
Hidróxido de sódio usado como agente de tamponamento

6.2 Incompatibilidades

Não utilizar solventes ou fluidos de perfusão contendo dextrose na reconstituição ou administração do ertapenem.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição: As soluções diluídas devem ser imediatamente utilizadas.

Após diluição:

Foi demonstrada a estabilidade química e física em uso de soluções diluídas por 6 horas a 15-25 °C ou por 24 horas a 2 a 8 °C (no frigorífico). As soluções devem ser usadas até quatro horas após serem removidas do frigorífico. Não congelar soluções de Ertapenem Generis.

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura impossibilite o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento em uso são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro Tipo I de 20 ml com uma rolha bromo butílica cinzenta e com película de selagem de alumínio contendo um disco de propileno.

Está disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis, 5 frascos para injetáveis e 10 frascos injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

Para utilização única.

As soluções concentradas devem ser diluídas em solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) imediatamente após a preparação.

Preparação para administração intravenosa

Antes da administração, ertapenem tem de ser primeiro reconstituído e depois diluído.

Instruções para inserção da agulha na rolha de borracha:

Para a reconstituição do produto e a fim de evitar o fenómeno de perfuração do tampão, quando inserir a agulha na rolha de borracha, é recomendada a utilização de uma agulha de calibre 21 ou outra de menor diâmetro.

A agulha deve ser inserida unicamente no centro da rolha de borracha, na direção vertical.

Adultos e adolescentes (dos 13 aos 17 anos de idade)

Reconstituição

Reconstituir o conteúdo de um frasco para injetáveis de 1 g de Ertapenem Generis com 10 ml de água para injetáveis ou solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para se obter uma solução concentrada de aproximadamente 100 mg/ml. Agitar bem para dissolver. (Ver secção 6.4).

Diluição

Em saco de 50 ml de solvente: Para uma dose de 1 g, transferir imediatamente a solução concentrada para um saco de 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%); ou

Em frasco para injetáveis de 50 ml de solvente: Para uma dose de 1 g, retirar de um frasco para injetáveis de 50 ml, 10 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e rejeitar. Transferir a solução concentrada do frasco para injetáveis de 1 g de Ertapenem Generis para o frasco para injetáveis e 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Perfusão

Administrar por perfusão durante um período de 30 minutos.

Crianças (dos 3 meses aos 12 anos de idade)

Reconstituição

Reconstituir o conteúdo de um frasco para injetáveis de 1 g de Ertapenem Generis com 10 ml de água para injetáveis ou solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para se obter uma solução concentrada de aproximadamente 100 mg/ml. Agitar bem para dissolver. (Ver secção 6.4).

Diluição

Em saco de solvente: Transferir um volume igual a 15 mg/kg de peso corporal (de modo a não exceder 1 g/dia) para um saco de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obtenção de uma solução com concentração final inferior ou igual a 20 mg/ml; ou

Em frasco para injetáveis de solvente: Transferir um volume igual a 15 mg/kg de peso corporal (de modo a não exceder 1 g/dia) para um frasco para injetáveis de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obtenção de uma solução com concentração final inferior ou igual a 20 mg/ml.

Perfusão

Administrar por perfusão durante um período de 30 minutos.

Foi demonstrada a compatibilidade do ertapenem com soluções intravenosas contendo heparina sódica e cloreto de potássio.

As soluções reconstituídas devem ser inspecionadas visualmente antes da administração, em relação à presença de partículas e de descoloração, sempre que o recipiente o permita. As soluções de ertapenem oscilam de incolores a amarelo pálido. As variações dentro desta gama de cores não afetam a potência.

Após reconstituição, a solução de Ertapenem Generis não apresenta partículas visíveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN-1914,
Malta

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5746417 – 10 frascos para injetáveis, 1 g, frasco de 20 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO