

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ertapenem ACS Dobfar 1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1,0 g di ertapenem (come ertapenem sodico).

Eccipiente con effetti noti: ogni flaconcino da 1,0 g contiene circa 6,0 mEq di sodio (circa 137 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento

Ertapenem ACS Dobfar è indicato nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 mesi e 17 anni) e negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni quando sono causate da batteri con sensibilità accertata o molto probabile ad ertapenem e quando è richiesta la terapia parenterale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Infezioni intraddominali
- Polmonite acquisita in comunità
- Infezioni ginecologiche acute
- Infezioni della cute e dei tessuti molli del piede diabetico (vedere paragrafo 4.4)

Prevenzione

Ertapenem ACS Dobfar è indicato negli adulti per la profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia colorettaletiva (vedere paragrafo 4.4).

Riferirsi alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento

Adulti e adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni): La dose di Ertapenem ACS Dobfar è di 1 grammo (g) somministrato una volta al giorno per via endovenosa (vedere paragrafo 6.6).

Neonati e bambini (di età compresa tra 3 mesi e 12 anni): La dose di Ertapenem ACS Dobfar è di 15 mg/kg due volte al dì (non superare 1 g/die) per via endovenosa (vedere paragrafo 6.6).

Prevenzione

Adulti: La dose raccomandata per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva è di 1 g somministrato in dose singola endovenosa che deve essere completata entro 1 ora prima dell'incisione chirurgica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ertapenem ACS Dobfar nei bambini di età inferiore a 3 mesi non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Ertapenem ACS Dobfar può essere utilizzato per il trattamento delle infezioni in pazienti adulti con compromissione renale da lieve a moderata. Non è necessario aggiustare la dose per i pazienti con clearance della creatinina $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. I dati disponibili su sicurezza ed efficacia di ertapenem in pazienti con compromissione renale grave non permettono di stabilire una dose raccomandata. Ertapenem non deve pertanto essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2). Non vi sono dati nei bambini e negli adolescenti con compromissione renale.

Emodialisi

I dati disponibili su sicurezza ed efficacia di ertapenem in pazienti emodializzati non permettono di stabilire una dose raccomandata. Ertapenem non deve pertanto essere utilizzato in questi pazienti.

Compromissione epatica

Non si raccomanda l'aggiustamento della dose in pazienti con alterata funzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Deve essere somministrata la dose consigliata di Ertapenem ACS Dobfar, ad eccezione dei casi di compromissione renale grave (vedere paragrafo *Compromissione renale*).

Modo di somministrazione

Somministrazione endovenosa: l'infusione di Ertapenem ACS Dobfar deve essere effettuata in un periodo di 30 minuti.

La terapia con Ertapenem ACS Dobfar dura normalmente da 3 a 14 giorni, ma può variare a seconda del tipo e della gravità dell'infezione e del(i) patogeno(i) responsabile(i). Quando indicato dal punto di vista clinico, si può passare ad un agente antibatterico orale adeguato, se si è osservato un miglioramento clinico.

Le soluzioni ricostituite di Ertapenem ACS Dobfar variano dall'incolore al giallo pallido.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipersensibilità accertata a qualsiasi altro agente antibatterico carbapenemico
- Ipersensibilità grave (per es.: reazione anafilattica, reazione cutanea grave) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (per es.: penicilline o cefalosporine).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

In pazienti in terapia con beta-lattamici sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) serie ed occasionalmente fatali. Tali reazioni sono più probabili in individui con storia di sensibilità a più allergeni. Prima di iniziare la terapia con ertapenem si deve condurre un'anamnesi accurata per accertare la presenza di precedenti reazioni di ipersensibilità verso penicilline, cefalosporine, altri beta-lattamici ed altri allergeni (vedere paragrafo 4.3). In caso di reazione allergica ad ertapenem (vedere paragrafo 4.8), sospendere immediatamente la terapia. **Le reazioni anafilattiche serie richiedono un trattamento di urgenza.**

Superinfezione

L'uso prolungato di ertapenem può dar luogo alla proliferazione di organismi non sensibili. È essenziale una ripetuta valutazione delle condizioni del paziente. Qualora si verifichi superinfezione nel corso della terapia, devono essere prese misure adeguate.

Colite associata ad antibiotici

Con ertapenem sono stati riportati episodi di colite associata ad antibiotici e colite pseudomembranosa che possono variare da intensità lieve a intensità potenzialmente letale. Pertanto, è importante prendere in considerazione questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea a seguito della somministrazione di agenti antibatterici. Si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con ertapenem e l'istituzione di un trattamento specifico per *Clostridium difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Convulsioni

Nel corso di studi clinici sono stati segnalati episodi convulsivi in pazienti adulti durante la terapia con ertapenem (1 g in monosomministrazione giornaliera) o nel periodo di follow-up di 14 giorni. Gli episodi convulsivi si sono verificati più comunemente in pazienti anziani ed in pazienti con anamnesi positiva per disordini del sistema nervoso centrale (SNC) (per es. lesioni cerebrali o storia di convulsioni) e/o funzione renale compromessa. Simili osservazioni sono state fatte in condizioni di fase post-marketing.

Uso concomitante con acido valproico

L'uso concomitante di ertapenem e acido valproico/valproato di sodio non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Esposizione sub ottimale

Sulla base dei dati disponibili non si può escludere che nei pochi casi di interventi chirurgici di durata superiore a 4 ore i pazienti potrebbero essere esposti a concentrazioni subottimali di ertapenem e di conseguenza ad un rischio di potenziale fallimento terapeutico. In questi casi inusuali si deve pertanto agire con cautela.

Eccipiente

Questo farmaco contiene circa 6,0 mEq (circa 137 mg) di sodio per dose da 1,0 g, e ciò deve essere preso in considerazione dai pazienti in regime dietetico con restrizione sodica.

Considerazioni per l'uso in popolazioni particolari

L'esperienza sull'uso dell'ertapenem nel trattamento di infezioni gravi è limitata. Negli studi clinici per il trattamento della polmonite acquisita in comunità, negli adulti, il 25 % dei pazienti valutabili trattati con ertapenem erano affetti da patologia grave (definita da un indice di gravità della polmonite > III).

In uno studio clinico per il trattamento delle infezioni ginecologiche acute, negli adulti, il 26 % delle pazienti valutabili trattate con ertapenem erano affette da patologia grave (definita da una temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e/o batteriemia); dieci pazienti avevano una batteriemia. Fra i pazienti valutabili trattati con ertapenem in uno studio clinico per il trattamento delle infezioni intraddominali, negli adulti, il 30 % era affetto da peritonite generalizzata ed il 39 % da infezioni di siti diversi dall'appendice inclusi stomaco, duodeno, intestino tenue, colon e cistifellea; il numero di pazienti arruolati valutabili con punteggi APACHE II ≥ 15 è stato limitato e l'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita.

L'efficacia di ertapenem nel trattamento della polmonite acquisita in comunità dovuta a *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente non è stata stabilita.

L'efficacia di ertapenem nel trattamento delle infezioni del piede diabetico con osteomielite concomitante non è stata stabilita.

L'esperienza con ertapenem nei bambini di età inferiore ai due anni è relativamente limitata. In questo gruppo di età, deve essere posta particolare attenzione all'accertamento della sensibilità ad ertapenem del(i) microrganismo(i) responsabile(i) dell'infezione. Non vi sono dati nei bambini al di sotto dei 3 mesi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

È improbabile che si verifichino interazioni dovute all'inibizione della clearance mediata dalla glicoproteina P o della clearance dei medicinali mediata dal CYP (vedere paragrafo 5.2). Quando l'acido valproico è stato co-somministrato con agenti carbapenemici sono state riportate diminuzioni dei livelli sierici di acido valproico che possono scendere al di sotto del range terapeutico. I ridotti livelli sierici di acido valproico possono portare ad un inadeguato controllo delle convulsioni; pertanto l'uso concomitante di ertapenem e acido valproico/valproato di sodio non è raccomandato e devono essere prese in considerazione terapie antibatteriche o anticonvulsivanti alternative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti a carico di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale. Ertapenem non deve essere tuttavia usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio non superi il possibile rischio per il feto.

Allattamento

Ertapenem è escreto nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse sul bambino, le madri non devono allattare durante la terapia con ertapenem.

Fertilità

Non ci sono studi adeguati e ben controllati per quanto riguarda l'effetto dell'uso di ertapenem sulla fertilità in uomini e donne. Studi preclinici non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ertapenem può influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o usare macchinari. I pazienti devono essere informati che con l'uso di ertapenem sono stati segnalati capogiro e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

Il numero totale di pazienti trattati con ertapenem negli studi clinici è stato superiore a 2.200, dei quali più di 2.150 hanno ricevuto una dose da 1 g di ertapenem. Sono state riportate reazioni avverse (reazioni considerate dal ricercatore come possibilmente, probabilmente o certamente correlate all'uso del medicinale) in circa il 20 % dei pazienti trattati con ertapenem. La terapia è stata sospesa a causa di reazioni avverse ritenute correlate al farmaco nell'1,3 % dei pazienti. In uno studio clinico per la profilassi delle infezioni del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale, un ulteriore gruppo di 476 pazienti è stato trattato con una dose singola di 1 g di ertapenem prima di essere sottoposto a chirurgia. Per i pazienti ai quali è stato somministrato solo ertapenem, le reazioni avverse più comuni riportate durante la terapia o durante i 14 giorni di follow-up successivi all'interruzione del trattamento sono state: diarrea (4,8 %), complicazioni alla vena perfusa (4,5 %) e nausea (2,8 %).

Per i pazienti ai quali è stato somministrato solo ertapenem, gli scostamenti dalla norma dei valori di laboratorio più frequentemente riportati e i loro rispettivi tassi di incidenza durante la terapia e il follow-up per 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento sono stati: aumento di ALT (4,6 %), AST (4,6 %), fosfatasi alcalina (3,8 %) e conta delle piastrine (3,0 %).

Popolazione pediatrica (di età compresa tra 3 mesi e 17 anni):

Il numero totale di pazienti trattati con ertapenem negli studi clinici è stato di 384. Il profilo globale di sicurezza è paragonabile a quello dei pazienti adulti. Le reazioni avverse (cioè, considerate dal ricercatore come possibilmente, probabilmente o certamente correlate al farmaco) sono state riportate in circa il 20,8 % dei pazienti trattati con ertapenem. Il trattamento è stato interrotto a causa di reazioni avverse nello 0,5 % dei pazienti.

Per i pazienti ai quali è stato somministrato solo ertapenem, le reazioni avverse più comuni riportate durante la terapia e il follow-up per i 14 giorni successivi all'interruzione del trattamento sono state: diarrea (5,2 %) e dolore nel sito di infusione (6,1 %).

Per i pazienti ai quali è stato somministrato solo ertapenem, gli scostamenti dalla norma dei valori di laboratorio più frequentemente riportati e i loro rispettivi tassi di incidenza durante la terapia e il follow-up per 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento sono stati: diminuzioni della conta dei neutrofili (3,0 %) ed aumenti di ALT (2,9 %) e AST (2,8 %).

Tabella delle reazioni avverse

Per i pazienti ai quali è stato somministrato solo ertapenem, sono state riportate, durante la terapia o durante i 14 giorni di follow-up successivi all'interruzione del trattamento, le seguenti reazioni avverse:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

	Adulti da 18 anni in poi	Bambini ed adolescenti
--	---------------------------------	-------------------------------

		(da 3 mesi a 17 anni)
Infezioni e infestazioni	<i>Non comune:</i> candidiasi orale, candidiasi, infezione fungina, enterocolite pseudomembranosa, vaginite <i>Raro:</i> polmonite, dermatomicosi, infezione delle ferite chirurgiche, infezione del tratto urinario	
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Raro:</i> neutropenia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario	<i>Raro:</i> allergia <i>Non nota:</i> anafilassi incluse reazioni anafilattoidi	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Non comune:</i> anoressia <i>Raro:</i> ipoglicemia	
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i> insonnia, confusione <i>Raro:</i> agitazione, ansia, depressione <i>Non nota:</i> stato mentale alterato (inclusi aggressività, delirio, disorientamento, modificazioni dello stato mentale)	<i>Non nota:</i> stato mentale alterato (inclusa aggressività)
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> cefalea <i>Non comune:</i> capogiro, sonnolenza, disgeusia, convulsioni (vedere paragrafo 4.4) <i>Raro:</i> tremore, sincope <i>Non nota:</i> allucinazioni, riduzione del livello di coscienza, discinesia, mioclono, disturbi dell'andatura	<i>Non comune:</i> cefalea <i>Non nota:</i> allucinazioni
Patologie dell'occhio	<i>Raro:</i> disturbo della sclera	
Patologie cardiache	<i>Non comune:</i> bradicardia sinusale <i>Raro:</i> aritmia, tachicardia	
Patologie vascolari	<i>Comune:</i> complicazione a carico della vena perfusa, flebite/tromboflebite <i>Non comune:</i> ipotensione <i>Raro:</i> emorragia, aumento della pressione arteriosa	<i>Non comune:</i> vampate, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune:</i> dispnea, disturbo faringeo <i>Raro:</i> congestione nasale, tosse,	

	epistassi, rantoli/ronchi, sibili respiratori	
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> diarrea, nausea, vomito <i>Non comune:</i> stipsi, rigurgito acido, bocca secca, dispepsia, dolore addominale <i>Raro:</i> disfagia, incontinenza fecale, peritonite pelvica <i>Non nota:</i> colorazione dentale	<i>Comune:</i> diarrea <i>Non comune:</i> alterazione del colore delle feci, melena
Patologie epatobiliari	<i>Raro:</i> colecistite, ittero, disturbo epatico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> eruzione cutanea, prurito <i>Non comune:</i> eritema, orticaria <i>Raro:</i> dermatite, desquamazione <i>Non nota:</i> eruzione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)	<i>Comune:</i> dermatite da pannolino <i>Non comune:</i> eritema, eruzione cutanea, petecchie
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Raro:</i> crampi muscolari, dolore alla spalla <i>Non nota:</i> debolezza muscolare	
Patologie renali e urinarie	<i>Raro:</i> insufficienza renale, insufficienza renale acuta	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	<i>Raro:</i> aborto	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Raro:</i> sanguinamento genitale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non comune:</i> stravasò, astenia/faticabilità, febbre, edema/gonfiore, dolore toracico <i>Raro:</i> indurimento del sito di iniezione, malessere	<i>Comune:</i> dolore nel sito di infusione <i>Non comune:</i> bruciore nel sito di infusione, prurito nel sito di infusione, eritema nel sito di infusione, calore nel sito di infusione
Esami diagnostici		
Chimica	<i>Comune:</i> aumenti di ALT, AST, fosfatasi alcalina <i>Non comune:</i> aumenti di bilirubina sierica totale, bilirubina sierica diretta, bilirubina sierica indiretta, creatinina sierica, urea sierica, glucosio sierico <i>Raro:</i> diminuzioni di bicarbonato sierico, creatinina sierica, e potassio sierico; aumenti di LDH sierica, fosforo	<i>Comune:</i> aumenti di ALT e AST

	sierico, potassio sierico	
Ematologia	<p><i>Comune:</i> aumento della conta delle piastrine</p> <p><i>Non comune:</i> diminuzioni di leucociti, conta delle piastrine, neutrofili multinucleati, emoglobina ed ematocrito; aumenti di eosinofili, tempo di tromboplastina parziale attivata, tempo di protrombina, neutrofili multinucleati, e leucociti</p> <p><i>Raro:</i> diminuzione dei linfociti; aumenti di neutrofili a nastro, linfociti, metamielociti, monociti, mielociti; linfociti atipici</p>	<p><i>Comune:</i> diminuzioni della conta dei neutrofili</p> <p><i>Non comune:</i> aumenti della conta delle piastrine, del tempo di tromboplastina parziale attivata, del tempo di protrombina, diminuzioni dell'emoglobina</p>
Analisi delle urine	<p><i>Non comune:</i> aumenti di batteri urinari, leucociti urinari, cellule epiteliali urinarie, ed emazie urinarie; presenza di lieviti urinari</p> <p><i>Raro:</i> aumento dell'urobilinogeno</p>	
Miscellanea	<p><i>Non comune:</i> positività per la tossina del <i>Clostridium difficile</i></p>	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con ertapenem. È improbabile che si verifichino casi di sovradosaggio con ertapenem. La somministrazione endovenosa di 3 g di ertapenem al giorno per 8 giorni a volontari sani adulti non ha causato rilevanti episodi di tossicità. Negli studi clinici negli adulti, la somministrazione accidentale di dosi fino a 3 g in un giorno non ha causato reazioni avverse clinicamente rilevanti. Negli studi clinici pediatrici, una dose singola per via endovenosa (EV) di 40 mg/kg fino ad un massimo di 2 g non ha dato luogo a fenomeni di tossicità.

In caso di sovradosaggio, si deve tuttavia sospendere il trattamento con Ertapenem ACS Dobfar ed instaurare misure terapeutiche generali di supporto fino all'eliminazione renale del farmaco. Ertapenem può essere parzialmente eliminato tramite emodialisi (vedere paragrafo 5.2); non sono tuttavia disponibili informazioni sull'uso dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, carbapenemi, codice ATC: J01DH03

Meccanismo d'azione

Ertapenem inibisce la sintesi della parete batterica a seguito dell'adesione alle proteine leganti la penicillina (PBP). In *Escherichia coli*, l'affinità più forte è verso le PBP 2 e 3.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

In linea con gli altri agenti antimicrobici betalattamici, è stato dimostrato che il parametro che fornisce la migliore correlazione con l'efficacia negli studi preclinici di PK/PD è il numero di volte in cui la MIC di ertapenem è superiore a quella dell'organismo infettante.

Meccanismo di resistenza

Per le specie considerate sensibili ad ertapenem la resistenza è risultata non comune negli studi di sorveglianza condotti in Europa. Negli isolati resistenti, la resistenza ad altri agenti antibatterici della classe dei carbapenemici è stata osservata in alcuni ma non in tutti gli isolati. Ertapenem è pienamente stabile all'idrolisi da parte della maggioranza delle classi di beta-lattamasi, incluse le penicillinasi, le cefalosporinasi e le betalattamasi a spettro esteso, ma non delle metallo-betalattamasi.

Gli stafilococchi meticillino-resistenti e gli enterococchi sono resistenti ad ertapenem a causa della non sensibilità al target PBP; *P. aeruginosa* ed altri batteri non-fermentanti sono generalmente resistenti, probabilmente a causa della penetrazione limitata e dell'efflusso attivo.

La resistenza nelle Enterobacteriaceae non è comune ed ertapenem è generalmente attivo nei confronti di quelle dotate di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). La resistenza può tuttavia essere osservata quando le ESBL o altre potenti beta-lattamasi (ad es. i tipi AmpC) sono presenti insieme ad una riduzione della permeabilità, derivante dalla perdita di una o più porine esterne di membrana, o con upregolazione dell'efflusso. La resistenza può anche emergere attraverso l'acquisizione di betalattamasi con significativa attività di idrolizzazione dei carbapenemici (ad es. metallo-beta-lattamasi IMP e VIM o i tipi KPC), sebbene questi ultimi siano rari.

Il meccanismo d'azione di ertapenem differisce da quello di altre classi di antibiotici come chinoloni, aminoglicosidi, macrolidi e tetracicline. Non vi è resistenza crociata basata sul target fra ertapenem e queste sostanze. I microrganismi possono tuttavia mostrare una resistenza nei confronti di più di una classe di agenti antibatterici quando il meccanismo è, o include, l'impermeabilità ad alcuni composti e/o una pompa di efflusso.

Breakpoint

Gli EUCAST MIC breakpoint sono i seguenti:

- *Enterobacteriaceae*: $S \leq 0.5 \text{ mg/l}$ e $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus A,B,C,G*: $S \leq 0.5 \text{ mg/l}$ e $R > 0.5 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 0.5 \text{ mg/l}$ e $R > 0.5 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 0.5 \text{ mg/l}$ e $R > 0.5 \text{ mg/l}$
- *M. catarrhalis*: $S \leq 0.5 \text{ mg/l}$ e $R > 0.5 \text{ mg/l}$

- *Anaerobi Gram negativi: S ≤ 1mg/l e R > 1 mg/l*
- *Specie non relative ai breakpoint: S ≤ 0.5 mg/l e R > 1 mg/l*

(NB: La sensibilità degli stafilococchi all'ertapenem viene dedotta dalla sensibilità alla meticillina)

I medici sono informati che i MIC breakpoint locali, se disponibili, devono essere consultati.

Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente nel caso del trattamento di infezioni gravi. Sono stati segnalati cluster localizzati di infezione da organismi carbapenem-resistenti nell'Unione Europea. Le informazioni che seguono forniscono solo una guida approssimativa sulla probabilità che un microorganismo sia sensibile o meno ad ertapenem.

<i>Specie comunemente sensibili:</i>
Aerobi Gram-positivi: Stafilococchi meticillino-sensibili (incluso <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobi Gram-negativi: <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>
Anaerobi: <i>Clostridium</i> sp. (escluso <i>C. difficile</i>)* <i>Eubacterium</i> sp.* <i>Fusobacterium</i> sp.* <i>Peptostreptococcus</i> sp.* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> sp.*
<i>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema:</i>
Aerobi Gram-positivi: Stafilococchi meticillino-resistenti +#
Anaerobi: <i>Bacteroides fragilis</i> e specie comprese nel gruppo di <i>B. fragilis</i> *
<i>Organismi a resistenza intrinseca:</i>
Aerobi Gram-positivi:

<i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterococchi inclusi <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterococcus faecium</i>
Aerobi Gram-negativi: <i>Aeromonas</i> sp. <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi: <i>Lactobacillus</i> sp.
Altri: <i>Chlamydia</i> sp. <i>Mycoplasma</i> sp. <i>Rickettsia</i> sp. <i>Legionella</i> sp.

* L'attività è stata dimostrata in misura soddisfacente negli studi clinici.

† L'efficacia di ertapenem nel trattamento delle polmoniti acquisite in comunità da *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente non è stata accertata.

+ frequenza di resistenza acquisita > 50 % in alcuni stati membri

gli stafilococchi meticillino-resistenti (inclusi MRSA) sono sempre resistenti ai betalattamici.

Informazioni dagli studi clinici

Efficacia negli studi pediatrici

Ertapenem è stato valutato principalmente per la sicurezza pediatrica e in secondo luogo per l'efficacia in studi comparativi multicentrici randomizzati su pazienti pediatrici da 3 mesi a 17 anni.

La proporzione di pazienti con risposta clinica favorevole alla visita di post trattamento nella popolazione MITT viene mostrata nella tabella sotto riportata:

Patologia †	Età	Ertapenem		Ceftriaxone	
		n/m	%	n/m	%
Polmonite acquisita in comunità (CAP)	Dai 3 ai 23 mesi	31/35	88.6	13/13	100.0
	Dai 2 ai 12 anni	55/57	96.5	16/17	94.1
	Dai 13 ai 17 anni	3/3	100.0	3/3	100.0
Patologia	Età	Ertapenem		Ticarcillina/clavulanato	
		n/m	%	n/m	%
Infezioni intraddominali (IAI)	Dai 2 ai 12 anni	28/34	82.4	7/9	77.8
	Dai 13 ai 17 anni	15/16	93.8	4/6	66.7
Infezioni pelviche acute (API)	Dai 13 ai 17 anni	25/25	100.0	8/8	100.0

† Include 9 pazienti nel gruppo ertapenem (7 CAP e 2 IAI), 2 pazienti nel gruppo ceftriaxone (2 CAP), ed

1 paziente con IAI nel gruppo ticarcillina/clavulanato con batteriemia secondaria al momento dell'ingresso nello studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Concentrazioni plasmatiche

Le concentrazioni plasmatiche medie di ertapenem a seguito di una infusione endovenosa singola di 30 minuti di una dose di 1 g in giovani adulti sani (da 25 a 45 anni di età) sono state di 155 microgrammi/mL (C_{max}) a 0,5 ore postdose (alla fine dell'infusione), 9 microgrammi/mL a 12 ore postdose e 1 microgrammo/mL a 24 ore postdose.

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di ertapenem negli adulti aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose su valori di dose compresi fra 0,5 e 2 g.

Non c'è accumulo di ertapenem negli adulti dopo infusioni endovenose multiple di dosi comprese fra 0,5 e 2 g al giorno.

Le concentrazioni plasmatiche medie di ertapenem dopo un'infusione endovenosa singola di 30 minuti di una dose di 15 mg/kg (fino ad una dose massima di 1 g) in pazienti di età compresa tra 3 e 23 mesi sono state di 103,8 microgrammi/mL (C_{max}) a 0,5 ore dopo la somministrazione della dose (fine della infusione), 13,5 microgrammi/mL a 6 ore dopo la somministrazione della dose, e 2,5 microgrammi/mL a 12 ore dopo la somministrazione della dose.

Le concentrazioni plasmatiche medie di ertapenem dopo un'infusione endovenosa singola di 30 minuti di una dose di 15 mg/kg (fino ad una dose massima di 1 g) in pazienti di età compresa tra 2 e 12 anni sono state di 113,2 microgrammi/mL (C_{max}) a 0,5 ore dopo la somministrazione della dose (fine della infusione), 12,8 microgrammi/mL a 6 ore dopo la somministrazione della dose, e 3,0 microgrammi/mL a 12 ore dopo la somministrazione della dose.

Le concentrazioni plasmatiche medie di ertapenem dopo un'infusione endovenosa singola di 30 minuti di una dose di 20 mg/kg (fino ad una dose massima di 1 g) in pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni sono state di 170,4 microgrammi/mL (C_{max}) a 0,5 ore dopo la somministrazione della dose (fine della infusione), 7,0 microgrammi/mL a 12 ore dopo la somministrazione della dose, e 1,1 microgrammi/mL a 24 ore dopo la somministrazione della dose.

Le concentrazioni plasmatiche medie di ertapenem dopo un'infusione endovenosa di 30 minuti di una dose singola di 1 g in tre pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni sono state di 155,9 microgrammi/mL (C_{max}) a 0,5 ore dopo la somministrazione della dose (fine della infusione), e 6,2 microgrammi/mL a 12 ore dopo la somministrazione della dose.

Distribuzione

Ertapenem si lega ampiamente alle proteine plasmatiche umane. In giovani adulti sani (da 25 a 45 anni di età), il legame di ertapenem alle proteine diminuisce, all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche, da circa il 95 % di farmaco legato ad una concentrazione plasmatica indicativa < 50 microgrammi/L fino a circa il 92 % di farmaco legato ad una concentrazione plasmatica di circa 155 microgrammi/mL (concentrazione media raggiunta alla fine dell'infusione endovenosa di 1 g).

Il volume di distribuzione (V_{dss}) di ertapenem negli adulti è di circa 8 litri (0,11 litri/kg) e di circa 0,2 litri/kg in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 12 anni e di circa 0,16 litri/kg in pazienti pediatriche di età compresa tra 13 e 17 anni.

Le concentrazioni di ertapenem raggiunte nel liquido delle vescicole cutanee nell'adulto per ciascun prelievo al terzo giorno di trattamento con una dose endovenosa di 1 g al giorno hanno mostrato un rapporto fra AUC nel fluido delle vescicole e AUC nel plasma di 0,61.

Studi *in-vitro* indicano che l'effetto di ertapenem sul legame alle proteine plasmatiche di medicinali con alta affinità di legame (warfarin, etinilestradiolo e noretindrone) è stato di proporzioni ridotte. La variazione nella frazione legata alle proteine è stata < 12 % al picco di concentrazione di ertapenem dopo una dose di 1 g di ertapenem. *In-vivo*, il probenecid (500 mg ogni 6 ore) ha diminuito la frazione plasmatica di ertapenem legata alla fine dell'infusione in persone trattate con una dose endovenosa singola di 1 g da circa il 91 % a circa l'87 %. Si prevede che gli effetti di questa variazione siano transitori. È improbabile che si verifichi una interazione clinicamente significativa dovuta allo spiazzamento di un altro medicinale da parte di ertapenem o viceversa.

Studi *in-vitro* indicano che ertapenem non inibisce il trasporto della digossina o della vinblastina mediato dalla glicoproteina P e che ertapenem non è un substrato del trasporto mediato dalla glicoproteina P.

Biotrasformazione

In giovani adulti sani (da 23 a 49 anni di età), dopo infusione endovenosa di 1 g di ertapenem radiomarcato, la radioattività plasmatica è costituita prevalentemente (94 %) da ertapenem. Il metabolita principale di ertapenem è il derivato ad anello aperto formato dall'idrolisi dell'anello beta-lattamico mediata dalla diidropetidasi-I.

Studi *in-vitro* su microsomi epatici umani indicano che ertapenem non inibisce il metabolismo mediato dalle sei isoforme principali del CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4.

Eliminazione

A seguito della somministrazione endovenosa di una dose di 1 g di ertapenem radiomarcato a giovani adulti sani (da 23 a 49 anni di età), si rinviene circa l'80 % del farmaco nelle urine ed il 10 % nelle feci. Dell'80 % rinvenuto nelle urine, circa il 38 % è escreto come ertapenem immutato e circa il 37 % come metabolita ad anello aperto.

Nei giovani adulti sani (da 18 a 49 anni di età) e nei pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni ai quali è stata somministrata una dose endovenosa di 1 g, l'emivita plasmatica è di circa 4 ore. L'emivita plasmatica media nei bambini di età compresa tra 3 mesi e 12 anni è di circa 2,5 ore. Le concentrazioni medie di ertapenem nelle urine sono state superiori a 984 microgrammi/mL in un periodo da 0 a 2 ore dopo la dose e superiori a 52 microgrammi/mL durante un periodo da 12 a 24 ore dopo la somministrazione.

Popolazioni speciali

Sesso

Le concentrazioni plasmatiche di ertapenem sono paragonabili negli uomini e nelle donne.

Anziani

Le concentrazioni plasmatiche di ertapenem dopo una dose endovenosa di 1 g e 2 g sono leggermente maggiori (circa 39 % e 22 %, rispettivamente) negli anziani sani (≥ 65 anni) in confronto ai giovani adulti (< 65 anni). In assenza di compromissione renale grave, nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni plasmatiche di ertapenem dopo una dose da 1 g in monosomministrazione giornaliera per via endovenosa sono paragonabili nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 13 e i 17 anni e negli adulti.

Dopo una dose da 20 mg/kg (fino ad una dose massima di 1 g), i valori dei parametri di farmacocinetica nei pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni sono risultati in generale paragonabili a quelli riscontrati in giovani adulti sani. Per fornire una stima sui dati di farmacocinetica nell'ipotesi che tutti i pazienti appartenenti a questo gruppo di età siano stati trattati con una dose di 1 g, i dati di farmacocinetica sono stati calcolati aggiustando per una dose da 1 g, assumendo un'ipotesi di linearità. Un confronto dei risultati mostra che una dose di 1 g di ertapenem in monosomministrazione giornaliera raggiunge un profilo farmacocinetico paragonabile a quello degli adulti nei pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni. I rapporti (da 13 a 17 anni/adulti) per AUC, concentrazione alla fine della infusione e concentrazione al valore mediano dell'intervallo di dose sono stati di 0,99, 1,20, e 0,84, rispettivamente.

Le concentrazioni plasmatiche al valore mediano dell'intervallo di dose dopo una dose singola di ertapenem da 15 mg/kg per via endovenosa in pazienti di età compresa tra 3 mesi e 12 anni sono state paragonabili alle concentrazioni plasmatiche al valore mediano dell'intervallo di dose dopo una dose di 1 g in monosomministrazione giornaliera endovenosa negli adulti (vedere paragrafo Concentrazioni plasmatiche). La clearance plasmatica (mL/min/kg) di ertapenem in pazienti di età compresa tra 3 mesi e 12 anni è all'incirca 2 volte superiore a quella riscontrata negli adulti. Alla dose di 15 mg/kg, il valore dell'AUC e delle concentrazioni plasmatiche al valore mediano dell'intervallo di dose in pazienti di età compresa tra 3 mesi e 12 anni sono stati paragonabili a quelli riscontrati in giovani adulti sani trattati con una dose di ertapenem da 1 g endovena.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di ertapenem nei pazienti con compromissione epatica non è stata determinata. Poiché il metabolismo epatico di ertapenem è limitato, non è previsto che la sua farmacocinetica venga modificata in caso di alterazione della funzione epatica. Perciò, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con alterata funzione epatica.

Compromissione renale

A seguito di una singola dose endovenosa di 1 g di ertapenem nell'adulto, le AUC di ertapenem *in toto* (legato e non legato) e di ertapenem non legato sono simili in pazienti con compromissione renale lieve (ClCr 60–90 mL/min/1,73 m²) in confronto a soggetti sani (età 25 - 82 anni). In confronto a soggetti adulti sani, in pazienti con compromissione renale moderata (ClCr 31 - 59 mL/min/1,73 m²) le AUC di ertapenem *in toto* e di ertapenem non legato sono aumentate di circa 1,5 e 1,8 volte, rispettivamente. In confronto a soggetti adulti sani, in soggetti con compromissione renale grave (ClCr 5–30 mL/min/1,73 m²) le AUC di ertapenem *in toto* e di ertapenem non legato sono aumentate di circa 2,6 volte e 3,4 volte, rispettivamente. In confronto a soggetti sani, nei pazienti emodializzati le AUC di ertapenem *in toto* e di ertapenem non legato sono aumentate di circa 2,9 e 6,0 volte, rispettivamente,

durante l'intervallo fra le sedute di emodialisi. Dopo una dose endovenosa singola di 1 g data immediatamente prima di una seduta di emodialisi, circa il 30 % della dose viene rinvenuto nel fluido di dialisi. Non vi sono dati in pazienti pediatrici con compromissione renale.

I dati disponibili su sicurezza ed efficacia di ertapenem in pazienti con compromissione renale in stadio avanzato ed in pazienti emodializzati non permettono di stabilire una dose raccomandata. Ertapenem non deve pertanto essere utilizzato in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Si sono tuttavia verificate diminuzioni della conta dei neutrofili in ratti ai quali è stato somministrato ertapenem ad alte dosi, un fenomeno non considerato rilevante per la sicurezza.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine negli animali per valutare il potenziale cancerogeno di ertapenem.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato

Sodio idrossido per aggiustare il pH a 7,5

6.2 Incompatibilità

Non usare solventi o fluidi di infusione contenenti destrosio per ricostituire o somministrare ertapenem. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo diluizione: Le soluzioni diluite (circa 20 mg ertapenem/mL) sono stabili dal punto di vista fisico-chimico per 6 ore a 25°C o per 24 ore tra 2°C ed 8°C (in frigorifero).

Le soluzioni devono essere usate entro 4 ore dopo essere state rimosse dal frigorifero. Non congelare le soluzioni di Ertapenem ACS Dobfar.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro trasparente tipo I da 20 mL con tappo in gomma bromobutilica e ghiera flip-off in alluminio.

Fornito in confezioni da 1 flaconcino o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso:

Polvere	Solvente per ricostituzione	Volume da aggiungere	Volume di spostamento approssimativo
1 g	Acqua per preparazioni iniettabili	10 ml	0.7 ml
1 g	Soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)	10 ml	0.7 ml

Da utilizzare una sola volta.

Le soluzioni ricostituite devono essere diluite in una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) subito dopo la preparazione.

Preparazione per somministrazione endovenosa:

Ertapenem ACS Dobfar deve essere ricostituito e successivamente diluito prima della somministrazione.

Adulti e adolescenti (dai 13 ai 17 anni)

Ricostituzione

Ricostituire il contenuto di un flaconcino di Ertapenem ACS Dobfar da 1 g con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) fino ad ottenere una soluzione ricostituita di circa 100 mg/mL. Agitare bene per dissolvere (vedere paragrafo 6.4)

Diluizione

Per una sacca di diluente da 50 mL: per una dose da 1 g, trasferire immediatamente il contenuto del flaconcino ricostituito in una sacca da 50 mL di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %); oppure,

Per un flaconcino da 50 mL di diluente: per una dose da 1 g, prelevare 10 mL da un flaconcino da 50 mL di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) ed eliminare. Trasferire il contenuto del flaconcino ricostituito di Ertapenem ACS Dobfar da 1 g al flaconcino da 50 mL della soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %).

Infusione

Infondere in 30 minuti.

Bambini (dai 3 mesi ai 12 anni)

Ricostituzione

Ricostituire il contenuto di un flaconcino di Ertapenem ACS Dobfar da 1 g con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) fino ad ottenere una soluzione ricostituita di circa 100 mg/mL. Agitare bene per dissolvere (vedere paragrafo 6.4)

Diluizione

Per una sacca di diluente: trasferire un volume pari a 15 mg/kg di peso corporeo (non superare 1 g/die) in una sacca con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per una concentrazione finale di 20 mg/mL o meno; oppure,

Per un flaconcino di diluente: trasferire un volume pari a 15 mg/kg di peso corporeo (non superare 1 g/die) in una sacca con soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per una concentrazione finale di 20 mg/mL o meno.

Infusione

Infondere in 30 minuti.

È stata dimostrata la compatibilità di Ertapenem ACS Dobfar con soluzioni endovenose contenenti eparina sodica e potassio cloruro.

Le soluzioni ricostituite devono essere controllate visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle o alterazioni di colore ove la natura del contenitore lo renda possibile. Le soluzioni di Ertapenem ACS Dobfar variano da incolore a giallo pallido. Le variazioni di colore contenute entro tali limiti non alterano la potenza.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047827011 - "1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 20 ml
047827023- "1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione" 10 flaconcini di vetro da 20 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 01/12/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).