

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INVANZ 1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1,0 g di ertapenem.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni dose 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-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento

INVANZ 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

INVANZ è indicato negli adulti per la profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva (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 INVANZ 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 INVANZ 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 INVANZ nei bambini di età inferiore a 3 mesi non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

INVANZ 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 INVANZ, ad eccezione dei casi di compromissione renale grave (vedere paragrafo *Compromissione renale*).

Modo di somministrazione

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

La terapia con INVANZ 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.

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 INVANZ e l'istituzione di un trattamento specifico per *Clostridioides 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 disturbi 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.

Encefalopatia

Sono stati segnalati casi di encefalopatia con l'uso di ertapenem (vedere paragrafo 4.8). In caso di sospetta encefalopatia indotta da ertapenem (ad esempio mioclono, crisi epilettiche, alterazione dello stato mentale, riduzione del livello di coscienza), deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. I pazienti con compromissione renale sono maggiormente a rischio di encefalopatia indotta da ertapenem: i tempi necessari per la risoluzione potrebbero essere più lunghi.

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.

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 INVANZ 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 a 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.

Sodio

Questo medicinale contiene circa 137 mg di sodio per dose da 1,0 g, equivalente a 6,85 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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.

INVANZ può influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o usare macchinari. I pazienti devono essere informati che con l'uso di INVANZ 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 INVANZ, 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 INVANZ, 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 INVANZ, 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 INVANZ, 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 INVANZ, 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)

	<i>Adulti da 18 anni in poi</i>	<i>Bambini ed adolescenti (da 3 mesi a 17 anni)</i>
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	

	Adulti da 18 anni in poi	Bambini ed adolescenti (da 3 mesi a 17 anni)
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, encefalopatia (vedere paragrafo 4.4)	<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, vasculite da ipersensibilità <i>Non nota:</i> pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), 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	

	Adulti da 18 anni in poi	Bambini ed adolescenti (da 3 mesi a 17 anni)
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> : stravaso, 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 sierico, potassio sierico	<i>Comune</i> : aumenti di ALT e AST
Ematologia	<i>Comune</i> : aumento della conta delle piastrine <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 <i>Raro</i> : diminuzione dei linfociti; aumenti di neutrofili a nastro, linfociti, metamielociti, monociti, mielociti; linfociti atipici	<i>Comune</i> : diminuzioni della conta dei neutrofili <i>Non comune</i> : aumenti della conta delle piastrine, del tempo di tromboplastina parziale attivata, del tempo di protrombina, diminuzioni dell'emoglobina
Analisi delle urine	<i>Non comune</i> : aumenti di batteri urinari, leucociti urinari, cellule epiteliali urinarie, ed emazie urinarie; presenza di lieviti urinari <i>Raro</i> : aumento dell'urobilinogeno	
Miscellanea	<i>Non comune</i> : Positività per la tossina del <i>Clostridioides difficile</i>	

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 riportato nell'[allegato V](#).

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 INVANZ 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 beta-lattamasi 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:

- *Enterobacterales*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ 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*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ e $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- *Anaerobi Gram-positivi*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ e $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- *Streptococchi gruppo Viridans*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ e $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- *Specie non relative ai breakpoint*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ e $R > 0,5 \text{ mg/L}$

(NB: La sensibilità degli stafilococchi all'ertapenem viene dedotta dalla sensibilità alla meticillina e la sensibilità degli streptococchi del gruppo A, B, C, & G viene dedotta dalla sensibilità alla benzilpenicillina)

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> *
Organismi a resistenza intrinseca:
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 INVANZ 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 beta-lattamici.

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)	Da 3 a 23 mesi	31/35	88,6	13/13	100,0
	Da 2 a 12 anni	55/57	96,5	16/17	94,1
	Da 13 a 17 anni	3/3	100,0	3/3	100,0
Patologia	Età	Ertapenem		Ticarcillina/clavulanato	
		n/m	%	n/m	%
Infezioni intraddominali (IAI)	Da 2 a 12 anni	28/34	82,4	7/9	77,8
	Da 13 a 17 anni	15/16	93,8	4/6	66,7
Infezioni pelviche acute (API)	Da 13 a 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 pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 12 anni e di circa 0,16 litri/kg in pazienti pediatrici 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 immodificato 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 (Cl_{Cr} 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 (Cl_{Cr} 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 (Cl_{Cr} 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 sicurezza, farmacologia, 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 (E500)

Sodio idrossido (E524) 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 ricostituzione:

Le soluzioni diluite devono essere usate immediatamente. Se non vengono usate immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'operatore. Le soluzioni diluite (circa 20 mg ertapenem/mL) sono stabili dal punto di vista fisico-chimico per 6 ore a temperatura ambiente (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 INVANZ.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro tipo I da 15 mL con tappo in butile grigio e capsula di chiusura in plastica bianca su una fascetta di sicurezza 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:

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:

INVANZ deve essere ricostituito e successivamente diluito prima della somministrazione.

Adulti e adolescenti (da 13 a 17 anni)

Ricostituzione

Ricostituire il contenuto di un flaconcino di INVANZ 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 INVANZ da 1 g al flaconcino da 50 mL della soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %).

Infusione

Procedere all'infusione per un periodo di 30 minuti.

Bambini (da 3 mesi a 12 anni)

Ricostituzione

Ricostituire il contenuto di un flaconcino di INVANZ 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 un flaconcino 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 INVANZ 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 INVANZ 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/02/216/001
EU/1/02/216/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 aprile 2002
Data del rinnovo più recente: 22 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

FAREVA Mirabel, Route de Marsat, Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9, Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INVANZ 1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione
ertapenem

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio bicarbonato (E 500); sodio idrossido (E 524) per aggiustare il pH a 7,5.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Da utilizzare una sola volta.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/02/216/001 1 flaconcino
EU/1/02/216/002 10 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

INVANZ 1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione
ertapenem
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.
Da utilizzare una sola volta.

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 g

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

INVANZ 1 g polvere per concentrato per soluzione per infusione ertapenem

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è INVANZ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare INVANZ
3. Come usare INVANZ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare INVANZ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è INVANZ e a cosa serve

INVANZ contiene ertapenem che è un antibiotico appartenente al gruppo dei beta-lattamici. È efficace contro un ampio spettro di batteri (microbi) che causano infezioni in varie parti del corpo.

INVANZ può essere somministrato a individui a partire da 3 mesi di età.

Tattamento:

Il medico ha prescritto INVANZ a lei o al bambino per curare una (o più) dei seguenti tipi di infezione:

- Infezioni addominali
- Infezione dei polmoni (polmonite)
- Infezioni ginecologiche
- Infezioni della pelle del piede in pazienti diabetici.

Prevenzione:

- Prevenzione dell'infezione del sito chirurgico negli adulti dopo intervento chirurgico al colon o al retto.

2. Cosa deve sapere prima di usare INVANZ

Non usi INVANZ

- se è allergico al principio attivo (ertapenem) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico agli antibiotici come penicilline, cefalosporine o carbapenemici (che sono usati per trattare infezioni di vario tipo).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare INVANZ.

Durante il trattamento, qualora abbia una reazione allergica (quale gonfiore del volto, lingua o gola, difficoltà a respirare o deglutire, eruzione cutanea), informi immediatamente il medico in quanto può avere urgente necessità di un trattamento medico.

Mentre gli antibiotici, INVANZ compreso, sono efficaci contro alcuni batteri, altri batteri e funghi possono continuare a crescere più del normale. Questo fenomeno viene chiamato crescita eccessiva. Il medico la terrà sotto osservazione per controllare la crescita eccessiva e per sottoporla a trattamento in caso di necessità.

È importante che lei informi il medico se ha diarrea prima, durante o dopo il trattamento con INVANZ. Questo perché può avere una condizione nota come colite (un'inflammatione dell'intestino). Non usi alcun tipo di medicinale per trattare la diarrea senza aver prima consultato il medico.

Informi il medico se sta assumendo medicinali contenenti acido valproico o valproato di sodio (vedere sotto **Altri medicinali e INVANZ**).

Informi il medico di qualsiasi problema medico che ha al momento o ha avuto in passato, inclusi:

- Malattia renale. È molto importante che il medico sappia se soffre di malattia renale e se si sottopone a trattamento con dialisi.
- Allergie a qualsiasi medicinale, inclusi gli antibiotici.
- Disordini del sistema nervoso centrale, come tremori localizzati, o convulsioni.

Bambini e adolescenti (età compresa tra 3 mesi e 17 anni)

L'esperienza con INVANZ è limitata nei bambini di età inferiore a due anni. In questa fascia di età il medico deve decidere sul potenziale beneficio apportato dall'uso del farmaco. Non vi è esperienza con bambini sotto i 3 mesi di età.

Altri medicinali e INVANZ

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo medicinali contenenti acido valproico o valproato di sodio (usati per trattare epilessia, disturbi bipolari, emicrania o schizofrenia). Questo perché INVANZ può influenzare il funzionamento di alcuni altri medicinali. Il medico deciderà se dovrà usare INVANZ in associazione con questi altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

INVANZ non è stato studiato nelle donne in gravidanza. INVANZ non deve essere usato in gravidanza a meno che il medico non decida che i benefici potenziali giustifichino i possibili rischi per il feto.

Le donne in terapia con INVANZ non devono allattare perché il farmaco è stato rinvenuto nel latte materno e di conseguenza il lattante può risentirne.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o usi macchinari fino a quando non sa come reagisce al medicinale.

Con l'uso di INVANZ sono stati riportati alcuni effetti indesiderati, come capogiro e sonnolenza; in alcuni pazienti tali effetti possono alterare la capacità di guidare o usare macchinari.

INVANZ contiene sodio

Questo medicinale contiene circa 137 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni dose da 1,0 g. Questo equivale a 6,85 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare INVANZ

INVANZ deve sempre essere preparato e somministrato per via endovenosa (in vena) da un medico o da un altro operatore sanitario.

La dose raccomandata di INVANZ per adulti e adolescenti a partire da 13 anni è di 1 grammo (g) una volta al giorno. La dose raccomandata per i bambini da 3 mesi a 12 anni è di 15 mg/kg somministrati due volte al giorno (non superare 1 g al giorno). Il medico deciderà la durata necessaria del trattamento.

La dose raccomandata di INVANZ per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico dopo intervento chirurgico al colon o al retto è di 1 g somministrato come dose singola endovenosa 1 ora prima dell'incisione chirurgica.

È molto importante continuare a usare INVANZ per tutto il periodo per il quale è stato prescritto dal medico.

Se usa più INVANZ di quanto deve

Se pensa di aver usato troppo INVANZ, contatti immediatamente il medico o un operatore sanitario.

Se dimentica di usare INVANZ

Se pensa di aver dimenticato una dose, contatti immediatamente il medico o un operatore sanitario.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Adulti da 18 anni in poi:

Dall'immissione in commercio del medicinale sono state segnalate reazioni allergiche gravi (anafilassi), sindromi da ipersensibilità (reazioni allergiche incluse eruzione cutanea, febbre, analisi del sangue anormali). I primi segni di una reazione allergica grave possono includere gonfiore del volto e/o della gola. Se questi sintomi si verificano informi immediatamente il medico in quanto può avere necessità di un trattamento medico urgente.

Gli effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:

- Mal di testa
- Diarrea, nausea, vomito
- Eruzione cutanea, prurito
- Problemi a carico della vena in cui il farmaco è stato iniettato (compresi infiammazione, comparsa di una tumefazione, gonfiore nel punto di iniezione o stravasamento del fluido nei tessuti e nella pelle intorno all'area di iniezione)
- Aumento della conta piastrinica
- Variazioni delle analisi di funzionalità del fegato

Gli effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) sono:

- Capogiro, sonnolenza, insonnia, confusione mentale, convulsioni
- Bassa pressione sanguigna, rallentamento del battito cardiaco
- Respiro affannoso, mal di gola
- Costipazione, infezione fungina della bocca, diarrea da antibiotici, rigurgito acido, bocca secca, difficoltà digestive, perdita di appetito
- Arrossamento della pelle
- Perdite ed irritazione vaginali

- Dolore addominale, affaticamento, infezione fungina, febbre, edema/gonfiore, dolore toracico, alterazione del gusto
- Variazione di alcune analisi di laboratorio del sangue e delle urine

Gli effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000) sono:

- Diminuzione dei globuli bianchi, diminuzione delle piastrine
- Bassi livelli degli zuccheri nel sangue
- Agitazione, ansia, depressione, tremore
- Battito del cuore irregolare, aumento della pressione sanguigna, sanguinamento, accelerazione del battito del cuore
- Congestione nasale, tosse, sanguinamento dal naso, polmonite, alterazione dei rumori respiratori, sibili respiratori
- Infiammazione della cistifellea, difficoltà a deglutire, incontinenza fecale, ingiallimento della cute e delle mucose, disturbi epatici
- Infiammazione della pelle, infezione da funghi della pelle, desquamazione della pelle, infezione delle ferite chirurgiche
- Crampi muscolari, dolore della spalla
- Infezioni del tratto urinario, disfunzione renale
- Aborto, sanguinamento genitale
- Allergia, malessere, peritonite pelvica, alterazioni della parte bianca dell'occhio, svenimento
- La pelle può diventare dura in sede di iniezione
- Gonfiore dei vasi sanguigni della pelle

Gli effetti indesiderati segnalati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) sono:

- Allucinazioni
- Riduzione della coscienza
- Stato mentale alterato (inclusi aggressività, delirio, disorientamento, modificazioni dello stato mentale)
- Movimenti anormali
- Debolezza muscolare
- Camminata incerta
- Colorazione dei denti

Sono state segnalate anche modifiche nelle analisi del sangue.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta macchie della pelle sollevate o piene di liquido su una vasta area del corpo.

Bambini e adolescenti (da 3 mesi a 17 anni):

Gli effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:

- Diarrea
- Dermatite da pannolino
- Dolore nella zona dell'infusione
- Variazioni del numero dei globuli bianchi
- Variazioni delle analisi di funzionalità del fegato

Gli effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) sono:

- Mal di testa
- Vampate di calore, alta pressione sanguigna, macchie piatte a capocchia di spillo sotto la pelle, di colore rosso o rosso porpora
- Alterazione del colore delle feci, feci nere
- Arrossamento della pelle, eruzione cutanea

- Bruciore, prurito, arrossamento e calore nella zona dell'infusione, arrossamento nel punto di iniezione
- Aumento della conta delle piastrine all'analisi del sangue
- Variazioni di alcune analisi di laboratorio del sangue

Gli effetti indesiderati segnalati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) sono:

- Allucinazioni
- Stato mentale alterato (inclusa aggressività)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare INVANZ

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore. I primi 2 numeri indicano il mese, i restanti 4 numeri indicano l'anno.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene INVANZ

Il principio attivo di INVANZ è ertapenem 1 g.

Gli altri componenti sono: sodio bicarbonato (E500) e sodio idrossido (E524).

Descrizione dell'aspetto di INVANZ e contenuto della confezione

INVANZ è una polvere liofilizzata di colore bianco-biancastro per concentrato per soluzione per infusione.

Le soluzioni di INVANZ variano dall'incolore al giallo pallido. Le variazioni di colore comprese entro questo spettro non alterano la potenza del farmaco.

INVANZ è fornito in confezioni da 1 flaconcino o da 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Paesi Bassi

Produttore

FAREVA Mirabel
 Route de Marsat, Riom
 63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
 Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

INFECTOPHARM
Arzneimittel und Consilium GmbH
Tel. +49 (0)6252 / 95-7000
kontakt@infectopharm.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 (0)23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari:

Istruzioni per ricostituire e diluire INVANZ:

Da utilizzare una sola volta.

Preparazione per somministrazione endovenosa:

INVANZ deve essere ricostituito e successivamente diluito prima della somministrazione.

Adulti e adolescenti (da 13 a 17 anni)

Ricostituzione

Ricostituire il contenuto di un flaconcino di INVANZ 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.

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 INVANZ da 1 g al flaconcino da 50 mL della soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %).

Infusione

Procedere all'infusione per un periodo di 30 minuti.

Bambini (da 3 mesi a 12 anni)

Ricostituzione

Ricostituire il contenuto di un flaconcino di INVANZ 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.

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 un flaconcino 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.

La soluzione ricostituita deve essere diluita in una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) subito dopo la preparazione. Le soluzioni diluite devono essere usate immediatamente. Se non vengono usate immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'operatore. Le soluzioni diluite (circa 20 mg ertapenem/mL) sono stabili dal punto di vista fisico-chimico per 6 ore a temperatura ambiente (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 ricostituite.

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 INVANZ variano da incolore a giallo pallido. Le variazioni di colore contenute entro tali limiti non alterano la potenza.

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