

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ertapenem SUN 1 g pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1 g de ertapenem.

Após reconstituição, o frasco para injetáveis contém concentrado de aproximadamente 100 mg/ml.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada dose de 1 g contém aproximadamente 6,87 mEq de sódio (cerca de 158 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão. Pó esbranquiçado a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento

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

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

Prevenção

Ertapenem SUN está indicado em adultos para a profilaxia de infeção no local de intervenção cirúrgica após cirurgia colorectal eletiva (ver secção 4.4).

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Uso Intravenoso.

Tratamento

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

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

Prevenção

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

População pediátrica

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

Não existem dados disponíveis.

Compromisso renal

Ertapenem SUN pode ser usado para o tratamento de infeções em doentes adultos com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes que tenham depuração da creatinina $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, não é necessário qualquer ajustamento posológico. Os dados existentes sobre segurança e eficácia do ertapenem em doentes com compromisso renal grave são inadequados para apoiar uma recomendação posológica. Consequentemente, o ertapenem não deve ser usado nestes doentes (ver secção 5.2). Não há dados em crianças e adolescentes com compromisso renal.

Hemodiálise

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

Compromisso hepático

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

Idosos

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

Modo de administração

Uso Intravenoso: Ertapenem SUN deve ser administrado por perfusão durante um período de 30 minutos.

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Superinfecção

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

Colite associada a antibióticos

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

Convulsões

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

Encefalopatia

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

Utilização concomitante com ácido valpróico

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

Exposição subótima

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

Considerações para o uso em populações específicas

É limitada a experiência com a utilização de ertapenem no tratamento de infeções graves. Em estudos clínicos para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, em adultos, 25 % dos doentes passíveis de avaliação tratados com ertapenem apresentavam doença grave (definida pelo índice de gravidade de pneumonia > III). Num estudo clínico para o tratamento de infeções ginecológicas agudas, em adultos, 26 % dos doentes passíveis de avaliação tratados com ertapenem tinham doença grave (definida por temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e/ou bacteremia); dez doentes apresentavam bacteremia. Num

estudo clínico para o tratamento de infecções intra-abdominais com ertapenem, em adultos, de entre os doentes passíveis de avaliação, 30 % tinham peritonite generalizada e 39 % apresentavam infecções noutras locais para além do apêndice, incluindo estômago, duodeno, intestino delgado, cólon e vesícula biliar; foi limitado o número de doentes incluídos passíveis de avaliação, com valores de APACHE II ≥ 15 , não tendo sido estabelecida a eficácia nestes doentes.

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

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

É relativamente pequena a experiência com ertapenem em crianças com menos de dois anos de idade.

Neste grupo etário, deve-se dar particular atenção ao estabelecimento da suscetibilidade do(s) organismo(s) infeccioso(s) ao ertapenem. Não há dados disponíveis em crianças com menos de 3 meses de idade.

Sódio

Este medicamento contém aproximadamente 158 mg de sódio por dose de 1 g, equivalente a 7,9 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

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

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

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

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

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

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muito raras ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

	<i>Adultos com idade igual ou superior a 18 anos</i>	<i>Crianças e adolescentes (dos 3 meses aos 17 anos de idade)</i>
Infeções e infestações	<i>Pouco frequentes:</i> Candidíase oral, candidíase, infeção fúngica, enterocolite pseudomembranosa, vaginite <i>Raras:</i> Pneumonia, dermatomicose, infeção de ferida pós-operatória, infeção do trato urinário	
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Raras:</i> Neutropenia, trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário	<i>Raras:</i> Alergia <i>Desconhecido:</i> Anafilaxia incluindo reações anafilatóides	
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Pouco frequentes:</i> Anorexia <i>Raras:</i> Hipoglicemia	
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i> Insónia, confusão <i>Raras:</i> Agitação, ansiedade, depressão <i>Desconhecido:</i> Estado mental alterado (incluindo agressividade, delírio, desorientação, alterações de estado mental)	<i>Desconhecido:</i> Estado mental alterado (incluindo agressividade)
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> Cefaleias <i>Pouco frequentes:</i> Tonturas, sonolência, alterações do paladar, convulsões (ver secção 4.4) <i>Raras:</i> Tremores, síncope <i>Desconhecido:</i> Alucinações, depressão da consciência, discinésia, mioclonia, perturbações da marcha, encefalopatia (ver secção 4.4)	<i>Pouco frequentes:</i> Cefaleias <i>Desconhecido:</i> Alucinações
Afeções oculares	<i>Raras:</i> Alteração da esclerótica	
Cardiopatias	<i>Pouco frequentes:</i> Bradicardia sinusal <i>Raras:</i> Arritmia, taquicardia	
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> Complicação na veia perfundida, flebite/tromboflebite <i>Pouco frequentes:</i> Hipotensão <i>Raras:</i> Hemorragia, aumento da pressão arterial	<i>Pouco frequentes:</i> Afrontamento, hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Pouco frequentes:</i> Dispneia, mal-estar faríngeo <i>Raras:</i> Congestão nasal, tosse, epistáxis, respiração ruidosa/roncos, respiração sibilante	

	<i>Adultos com idade igual ou superior a 18 anos</i>	<i>Crianças e adolescentes (dos 3 meses aos 17 anos de idade)</i>
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> Diarreia, náuseas, vômitos <i>Pouco frequentes:</i> Obstipação, regurgitação ácida, xerostomia, dispepsia, dor abdominal <i>Raras:</i> Disfagia, incontinência fecal, peritonite pélvica <i>Desconhecido:</i> dentes manchados	<i>Frequentes:</i> Diarreia <i>Pouco frequentes:</i> Fezes descoloradas, melenas
Afeções hepatobiliares	<i>Raras:</i> Colecistite, icterícia, perturbações do fígado	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> Erupção cutânea, prurido <i>Pouco frequentes:</i> Eritema, urticária <i>Raras:</i> Dermatite, descamação, vasculite por hipersensibilidade <i>Desconhecido:</i> Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS)	<i>Frequentes:</i> Dermatite causada pela fralda <i>Pouco frequentes:</i> Eritema, erupção cutânea, petéquias
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Raras:</i> Câibras musculares, dor no ombro <i>Desconhecido:</i> Fraqueza muscular	
Doenças renais e urinárias	<i>Raras:</i> Insuficiência renal, insuficiência renal aguda	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	<i>Raras:</i> Aborto	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Raras:</i> Hemorragia genital	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Pouco frequentes:</i> Extravasamento, astenia/fadiga, febre, edema/tumefação, dor torácica <i>Raras:</i> Endurecimento no local de injeção, mal-estar	<i>Frequentes:</i> Dor no local de perfusão <i>Pouco frequentes:</i> Ardor no local de perfusão, prurido no local de perfusão, eritema no local de perfusão, eritema no local de injeção, calor no local de perfusão
Exames complementares de diagnóstico		
Parâmetros químicos	<i>Frequentes:</i> Aumentos da ALT, da AST, da fosfatase alcalina <i>Pouco frequentes:</i> Aumentos na bilirrubina sérica total, bilirrubina sérica direta, bilirrubina sérica indireta, creatinina sérica, ureia sérica, glucose sérica <i>Raras:</i> Diminuições do bicarbonato sérico, creatinina sérica e potássio sérico; aumentos da LDH sérica, fósforo sérico, potássio sérico	<i>Frequentes:</i> Valores aumentados de ALT e AST

	<i>Adultos com idade igual ou superior a 18 anos</i>	<i>Crianças e adolescentes (dos 3 meses aos 17 anos de idade)</i>
Hematologia	<i>Frequentes:</i> Aumento do número de plaquetas <i>Pouco frequentes:</i> Diminuição dos leucócitos, do número de plaquetas, dos neutrófilos segmentados, da hemoglobina e do hematócrito; aumento dos eosinófilos, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, do tempo de protrombina, dos neutrófilos segmentados e dos leucócitos <i>Raras:</i> Diminuição dos linfócitos; aumento dos neutrófilos em banda, dos linfócitos, dos metamielócitos, dos monócitos, dos mielócitos; linfócitos atípicos	<i>Frequentes:</i> Diminuições do número de neutrófilos <i>Pouco frequentes:</i> Aumentos do número de plaquetas, do tempo de tromboplastina parcial ativada, do tempo de protrombina, diminuição da hemoglobina
Análise da urina	<i>Pouco frequentes:</i> Aumento das bactérias na urina, dos leucócitos na urina, das células epiteliais na urina e dos eritrócitos na urina; presença de leveduras <i>Raras:</i> Aumento do urobilinogénio	
Outros	<i>Pouco frequentes:</i> Toxina do <i>Clostridioides difficile</i> positiva	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, carbapenemes, código ATC: J01DH03

Mecanismo de ação

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

Relação farmacocinética/farmacodinamia

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

Mecanismo de resistência

Para as espécies consideradas suscetíveis ao ertapenem, a resistência foi pouco frequente nos estudos de vigilância na Europa. Nos isolados de microrganismos resistentes, foi observada resistência a outros agentes antibacterianos da classe dos carbapenem em alguns deles, mas não em todos os isolados. O ertapenem é efetivamente estável à hidrólise pela maioria das classes de beta-lactamases, incluindo as penicilinas, cefalosporinas e beta-lactamases de largo espectro, mas não à das metalo-beta-lactamases.

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

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

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

Breakpoints

Os breakpoints do CIM do EUCAST são os seguintes:

- *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 $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Anaeróbios Gram-negativo*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ e $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Anaeróbios Gram-positivo*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ e $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus do grupo Viridans*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ e $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Breakpoints não relacionados com as espécies*, $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ e $R > 0,5 \text{ mg/l}$

(NB: a suscetibilidade dos estafilococos ao ertapenem é inferida a partir da suscetibilidade à meticilina e a suscetibilidade dos estreptococos dos grupos A, B, C, & G é inferida a partir da suscetibilidade à benzilpenicilina)

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

Suscetibilidade microbiológica

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

<i>Espécies habitualmente suscetíveis:</i>
Aeróbios Gram-positivo: Estafilococos suscetíveis à meticilina (incluindo o <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeróbios Gram-negativo: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaeróbios: Espécies de <i>Clostridium</i> (exceto o <i>C. difficile</i>)* Espécies de <i>Eubacterium</i> * Espécies de <i>Fusobacterium</i> * Espécies de <i>Peptostreptococcus</i> * <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * Espécies de <i>Prevotella</i> *
<i>Espécies para as quais a resistência adquirida pode constituir um problema:</i>
Aeróbios Gram-positivo: Estafilococos resistentes à meticilina ⁺⁺
Anaeróbios: <i>Bacteroides fragilis</i> e espécies do Grupo <i>B. fragilis</i> *
<i>Organismos com resistência intrínseca:</i>
Aeróbios Gram-positivo: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterococos incluindo o <i>Enterococcus faecalis</i> e o <i>Enterococcus faecium</i>
Aeróbios Gram-negativo: Espécies de <i>Aeromonas</i> Espécies de <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróbios: Espécies de <i>Lactobacillus</i>

Outros: Espécies de <i>Chlamydia</i> Espécies de <i>Mycoplasma</i> Espécies de <i>Rickettsia</i> Espécies de <i>Legionella</i>
--

* Foi demonstrada atividade de forma satisfatória nos estudos clínicos.

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

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

Estafilococos resistentes à meticilina (incluindo MRSA) são sempre resistentes aos betalactâmicos.

Informação dos estudos clínicos

Eficácia em estudos pediátricos

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Concentrações plasmáticas

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

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

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

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

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

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

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

Distribuição

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

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

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

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

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

Biotransformação

Em adultos jovens saudáveis (23 a 49 anos de idade), após perfusão intravenosa de 1 g de ertapenem marcado radioativamente, a radioatividade plasmática consiste predominantemente (94 %) em

ertapenem. O principal metabolito do ertapenem é o derivado de anel aberto formado pela hidrólise do anel beta-lactâmico mediada pela desidropeptidase-I.

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

Eliminação

Após a administração a adultos jovens saudáveis (23 a 49 anos de idade) de uma dose intravenosa de 1 g de ertapenem marcado radioativamente, aproximadamente 80 % é recuperado na urina e 10 % nas fezes. Dos 80 % recuperados na urina, aproximadamente 38 % é excretado como fármaco inalterado e aproximadamente 37 % na forma do metabolito de anel aberto.

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

Populações especiais

Sexo

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

Idosos

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

População pediátrica

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

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

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

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico do ertapenem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hidrogenocarbonato de sódio (E500)

Hidróxido de sódio (E524) para ajustar o pH a 7,5

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição: As soluções diluídas devem ser imediatamente utilizadas. Se não forem imediatamente utilizadas, os tempos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador. As soluções diluídas (aproximadamente 20 mg/ml de ertapenem) são física e quimicamente estáveis durante 6 horas à temperatura ambiente (25 °C) ou durante 24 horas entre 2 e 8 °C (num frigorífico). As soluções devem ser utilizadas no prazo de 4 horas após serem retiradas do frigorífico. Não congelar soluções de Ertapenem SUN 1 g pó para concentrado para solução para perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro transparente Tipo I de 20 ml com uma rolha de borracha de clorobutilo e selo destacável com disco de polipropileno.

Ertapenem SUN está disponível em embalagens com 1 frasco para injetáveis ou com 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

Para utilização única.

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

Preparação para administração intravenosa

Antes da administração, Ertapenem SUN tem de ser reconstituído e depois diluído.

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

Reconstituição

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

Diluição

Em saco de 50 ml de solução de diluição: Para uma dose de 1 g, transferir imediatamente o conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído para um saco de 50 ml de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %); ou

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

Perfusão

Administrar por perfusão durante um período de 30 minutos.

Crianças (dos 3 meses aos 12 anos de idade)

Reconstituição

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

Diluição

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

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

Perfusão

Administrar por perfusão durante um período de 30 minutos.

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp
Os Países Baixos

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

EU/1/22/1656/001
EU/1/22/1656/002

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Os Países Baixos

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca, 400632
Romênia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ertapenem SUN 1 g pó para concentrado para solução para perfusão
ertapenem

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 g de ertapenem

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hidrogenocarbonato de sódio (E500), hidróxido de sódio (E524)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via intravenosa após reconstituição e posterior diluição

Para utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Os Países Baixos

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

EU/1/22/1656/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/22/1656/002 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ertapenem SUN 1 g pó para concentrado
ertapenem
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização única

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 g

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ertapenem SUN 1 g pó para concentrado para solução para perfusão ertapenem

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ertapenem SUN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ertapenem SUN
3. Como utilizar Ertapenem SUN
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ertapenem SUN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ertapenem SUN e para que é utilizado

Ertapenem SUN contém ertapenem, que é um antibiótico do grupo dos beta-lactâmicos. Tem a capacidade de matar uma vasta gama de bactérias (germes) que causam infeções em vários locais do organismo.

Ertapenem SUN pode ser administrado a pessoas com idade igual ou superior a 3 meses.

Tratamento:

O seu médico receitou-lhe Ertapenem SUN porque você ou o seu filho tem um (ou mais) dos seguintes tipos de infeção:

- Infeção no abdómen
- Infeção nos pulmões (pneumonia)
- Infeções ginecológicas
- Infeções da pele do pé em doentes diabéticos.

Prevenção:

- Prevenção de infeções em adultos no local de intervenção cirúrgica após cirurgia do intestino grosso ou do reto.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ertapenem SUN

Não utilize Ertapenem SUN

- se tem alergia à substância ativa (ertapenem) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se for alérgico a antibióticos como as penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemes (os quais são usados para tratar infeções várias).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Ertapenem SUN.

Durante o tratamento, se tiver uma reação alérgica (como inchaço da cara, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele), informe o seu médico imediatamente pois pode necessitar de tratamento médico urgente.

Embora os antibióticos incluindo Ertapenem SUN matem certas bactérias, outras bactérias e fungos podem continuar a crescer mais do que o normal. A isto chama-se crescimento excessivo. O seu médico irá monitorizá-lo relativamente ao crescimento excessivo e tratá-lo se necessário.

É importante que informe o seu médico se teve diarreia antes, durante ou após o seu tratamento com Ertapenem SUN, uma vez que pode ter uma condição conhecida como colite (uma inflamação do intestino). Não tome nenhum medicamento para tratar a diarreia sem primeiro consultar o seu médico.

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos chamados ácido valpróico ou valproato de sódio (ver **Outros medicamentos e Ertapenem SUN** em baixo).

Informe o seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que tem ou tenha tido, incluindo:

- Doença de rins. É particularmente importante que o seu médico saiba se tem doença de rins e se faz tratamento por diálise.
- Alergias a quaisquer medicamentos, incluindo antibióticos.
- Doenças do sistema nervoso central, como tremores localizados ou convulsões.

Crianças e adolescentes (dos 3 meses aos 17 anos de idade)

A experiência com Ertapenem SUN é limitada em crianças com menos de 2 anos de idade. Neste grupo etário, o médico decidirá sobre o possível benefício da sua utilização. Não existe experiência em crianças com menos de 3 meses de idade.

Outros medicamentos e Ertapenem SUN

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se está a tomar medicamentos chamados ácido valpróico ou valproato de sódio (utilizados no tratamento da epilepsia, doença bipolar, dor de cabeça ou esquizofrenia), uma vez que Ertapenem SUN pode afetar a maneira como alguns outros medicamentos funcionam. O seu médico decidirá se deve tomar Ertapenem SUN com estes medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Ertapenem SUN não foi estudado em mulheres grávidas. Ertapenem SUN não deve ser usado na gravidez, exceto se o seu médico decidir que o potencial benefício justifica o potencial risco para o feto.

As mulheres a quem esteja a ser administrado Ertapenem SUN não devem amamentar, uma vez que este foi encontrado no leite humano e o bebé lactente poderá ser afetado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até saber de que forma reage ao medicamento.

Foram comunicados com Ertapenem SUN alguns efeitos indesejáveis, como tonturas e sonolência, que podem afetar a capacidade de alguns doentes para conduzir ou utilizar máquinas.

Ertapenem SUN contém sódio

Este medicamento contém aproximadamente 158 mg sódio (principal componente de sal de cozinha/ sal de mesa) em cada dose de 1 g. Isto é equivalente a 7,9 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Ertapenem SUN

Ertapenem SUN será sempre preparado e administrado por via intravenosa (numa veia) por um médico ou outro profissional de saúde.

A dose recomendada de Ertapenem SUN para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos é de 1 grama (g) administrado uma vez por dia. A dose recomendada para crianças dos 3 meses aos 12 anos de idade é de 15 mg/kg administrados duas vezes por dia (não exceder 1 g/dia). O seu médico decidirá quantos dias de tratamento precisa.

Para a prevenção de infeções no local de intervenção cirúrgica após cirurgia do intestino grosso ou do reto, a dose recomendada de Ertapenem SUN é de 1 g administrado como uma dose intravenosa única 1 hora antes da cirurgia.

É muito importante que continue a receber tratamento com Ertapenem SUN enquanto o seu médico achar necessário.

Se lhe for administrado mais Ertapenem SUN do que deveria

Se achar que pode ter-lhe sido administrada uma quantidade excessiva de Ertapenem SUN, consulte imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ertapenem SUN

Se achar que pode ter-se esquecido de receber uma dose, consulte imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos:

Após a comercialização do medicamento, foram notificadas reações alérgicas graves (anafilaxia), síndromes de hipersensibilidade (reações alérgicas incluindo erupção na pele, febre, resultados anormais de testes sanguíneos). Os primeiros sinais de uma reação alérgica grave podem incluir inchaço da face e/ou garganta. Se ocorrerem estes sintomas informe o seu médico imediatamente pois pode necessitar de tratamento médico urgente.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- Dor de cabeça
- Diarreia, náuseas, vômitos
- Erupção na pele, comichão
- Problemas na veia onde o medicamento é administrado (incluindo inflamação, formação de um alto, inchaço no local de injeção ou líquido disperso no tecido e na pele à volta do local de injeção)
- Aumento do número de plaquetas
- Alterações nos testes da função do fígado

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- Tonturas, sonolência, insónia, confusão, crises convulsivas

- Pressão arterial baixa, ritmo cardíaco baixo
- Falta de ar, garganta irritada
- Prisão de ventre, infecção da boca por fungos, diarreia associada ao antibiótico, regurgitação ácida, boca seca, indigestão, perda de apetite
- Vermelhidão da pele
- Descarga e irritação vaginal
- Dor abdominal, fadiga, infecção fúngica, febre, edema/inchaço, dor no peito, alteração do paladar
- Alterações de algumas análises laboratoriais ao sangue e à urina

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) são:

- Diminuição dos glóbulos brancos, diminuição do número de plaquetas no sangue
- Nível baixo de açúcar no sangue
- Agitação, ansiedade, depressão, tremores
- Ritmo cardíaco irregular, aumento da pressão arterial, hemorragia, ritmo cardíaco acelerado
- Congestão nasal, tosse, hemorragia nasal, pneumonia, sons respiratórios anormais, respiração sibilante (assobiada)
- Inflamação da vesícula biliar, dificuldade em engolir, incontinência fecal, icterícia, perturbações do fígado
- Inflamação da pele, infecção fúngica da pele, descamação da pele, infecção das feridas pós-operatórias
- Câibras musculares, dor no ombro
- Infecção do trato urinário, compromisso renal
- Aborto espontâneo, hemorragia genital
- Alergia, mal-estar, peritonite pélvica, alteração da zona branca do olho, desmaio
- A pele pode ficar dura no local de injeção
- Inchaço dos vasos sanguíneos da pele

Efeitos indesejáveis comunicados com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) são:

- Alucinações
- Diminuição da consciência
- Estado mental alterado (incluindo agressividade, delírio, desorientação, mudanças de estado mental)
- Movimentos anormais
- Fraqueza muscular
- Caminhar de forma instável
- Dentes manchados

Houve também comunicações de alterações dos valores de algumas análises laboratoriais ao sangue.

Se surgirem pontos na pele elevados ou com líquido numa área extensa do seu corpo, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Crianças e adolescentes (dos 3 meses aos 17 anos de idade):

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- Diarreia
- Irritação da pele semelhante a dermatite causada pela fralda
- Dor no local de perfusão
- Alterações na contagem de glóbulos brancos do sangue
- Alterações nos testes da função do fígado

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- Dor de cabeça
- Afrontamentos, pressão arterial elevada, pontos planos de cor vermelha ou púrpura, sob a pele

- Fezes descoloradas, fezes escuras
- Vermelhidão na pele, erupção na pele
- Ardor, comichão, vermelhidão e calor no local de perfusão, vermelhidão no local de injeção
- Aumento do número de plaquetas
- Alterações de algumas análises laboratoriais ao sangue

Efeitos indesejáveis comunicados com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) são:

- Alucinações
- Estado mental alterado (incluindo agressividade)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ertapenem SUN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL.

A data de validade refere-se ao último dia desse mês

Não conservar acima de 25°C.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ertapenem SUN

A substância ativa do Ertapenem SUN é o ertapenem 1 g.

Os outros componentes são: Hidrogenocarbonato de sódio (E500) e hidróxido de sódio (E524). Ver secção 2 “Ertapenem SUN contém sódio”.

Qual o aspeto de Ertapenem SUN e conteúdo da embalagem

Ertapenem SUN é um pó para concentrado para solução para perfusão, esbranquiçado a amarelo pálido.

As soluções de Ertapenem SUN oscilam de soluções incolores a amarelo. As variações dentro desta gama de cores não afetam a potência.

Ertapenem SUN está disponível em embalagens com 1 frasco para injetáveis ou com 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87, 2132JH Hoofddorp,

Os Países Baixos

Fabricante

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87, 2132JH Hoofddorp,

Os Países Baixos

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, 400632,
România

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Simi/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 (0) 214 40399 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e profissionais de saúde:

Instruções para a reconstituição e diluição de Ertapenem SUN:

Para utilização única.

Preparação para administração intravenosa

Antes da administração, Ertapenem SUN tem de ser reconstituído e depois diluído.

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

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

Diluição

Em saco de 50 ml de solução de diluição: Para uma dose de 1 g, transferir imediatamente o conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído para um saco de 50 ml de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %); ou

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

Perfusão

Administrar por perfusão durante um período de 30 minutos.

Crianças (dos 3 meses aos 12 anos de idade)Reconstituição

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

Diluição

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

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

Perfusão

Administrar por perfusão durante um período de 30 minutos.

A solução reconstituída deve ser diluída em solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) imediatamente após a preparação. As soluções diluídas devem ser imediatamente utilizadas. Se não forem imediatamente utilizadas, os tempos de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador. As soluções diluídas (aproximadamente 20 mg/ml de ertapenem) são física e quimicamente estáveis durante 6 horas à temperatura ambiente (25°C) ou durante 24 horas entre 2 e 8°C (num frigorífico). As soluções devem ser utilizadas no prazo de 4 horas após serem retiradas do frigorífico. Não congelar soluções reconstituídas.

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

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