ertapeném sódico
“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

Antibióticos do Brasil

Pó para solução injetável
1 g

ertapeném sódico
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome genérico: ertapeném sódico

APRESENTAÇÕES
ertapeném 1 g: pó para solução injetável.
Embalagem contendo 10 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO
ertapeném 1 g: cada frasco-ampola contém 1,046 g de ertapeném sódico equivalente a 1 g de ertapeném.
Excipientes: bicarbonato de sódio e hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento
O ertapeném sódico é indicado para o tratamento de pacientes com infecções moderadas a graves causadas por cepas sensíveis dos micro-organismos e para o tratamento empírico inicial anterior à identificação do patógeno causador das infecções relacionadas a seguir:
- Infecções intra-abdominais complicadas;
- Infecções complicadas de pele e anexos, incluindo infecções por diabetes de extremidades inferiores e pé diabético;
- Pneumonia adquirida na comunidade;
- Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite;
- Infecções pélvicas agudas, incluindo endomiometrite pós-parto, aborto séptico e infecções ginecológicas pós-cirúrgicas;
- Sepse bacteriana.

Prevenção
O ertapeném sódico é indicado para adultos para a profilaxia de infecções no sítio cirúrgico após cirurgia colorretal eletiva em pacientes a partir de 18 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Pacientes Adultos
Infecções Intra-abdominais Complicadas[1,2,3]: o ertapeném foi avaliado em 665 adultos com infecções intra-abdominais complicadas em um estudo clínico controlado, randômico, multicêntrico, duplo-cego, que comparou o ertapeném (1 g IV uma vez ao dia) com a associação piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 6 horas) durante 5 a 14 dias. No período basal, os pacientes foram estratificados em dois grupos: apendicite localizada complicada (estrato 1) e qualquer outra infecção intra-abdominal complicada, incluindo infecções do cólon, do intestino delgado, das vias biliares e peritonite generalizada (estrato 2). Uma a duas semanas após o tratamento, as taxas de sucesso clínico e microbiológico foram de 89,6% (190/212) com ertapeném e de 82,7% (162/196) com piperacilina/tazobactam; 4 a 6 semanas após o tratamento (teste de cura), as taxas de sucesso foram de 86,7% (176/203) com ertapeném e de 81,3% (157/193) com piperacilina/tazobactam. No teste de cura para os pacientes do estrato 1, as taxas de sucesso foram de 90,4% (85/94) com ertapeném e de 90,1% (82/91) com piperacilina/tazobactam e, para os pacientes do estrato 2, foram de 83,5% (91/109) com ertapeném e de 73,5% (75/102) com piperacilina/tazobactam. As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecções intra-abdominais complicadas passíveis de avaliação microbiológica

Patógeno	ertapeném % (n/N)*	piperacilina/tazobactam % (n/N)*
Escherichia coli	86,7 (137/158)	80,0 (108/135)
Klebsiella pneumoniae	92,9 (13/14)	70,6 (12/17)
Clostridia spp.	88,8 (71/80)	78,1 (50/64)
Eubacterium spp.	92,7 (38/41)	86,2 (25/29)
Peptostreptococcus spp.	80,6 (29/36)	88,5 (23/26)
Grupo do *Bacteroides fragilis*+	86,7 (183/211)	85,9 (177/206)
Prevotella spp.	80,0 (20/25)	76,5 (13/17)

* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.
+ Inclui *Bacteroides fragilis* e espécies do grupo do *B. fragilis*.

Em pacientes com bacteremia por *E. coli*, 100% (3/3) foram tratados com sucesso com ertapeném.

Infecções Complicadas de Pele e Anexos (incluindo infecções por diabetes de extremidades inferiores)[4]: o ertapeném foi avaliado em 540 adultos com infecções complicadas de pele e anexos em um estudo clínico que comparou o ertapeném (1 g IV uma vez ao dia) com a associação piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 6 horas) durante 7 a 14 dias. Foram incluídos pacientes com infecções por diabetes de extremidades inferiores, abscesso profundo de tecido mole, infecção de ferida pós-trauma e celulite com drenagem purulenta. A taxa de sucesso clínico depois de 10 a 21 dias de tratamento (teste de cura) foi de 82,2% (152/185) com ertapeném e de 84,5% (147/174) com piperacilina/tazobactam. Por tipo de infecção, as taxas de sucesso clínico no teste de cura para ertapeném e piperacilina/tazobactam foram, respectivamente: diabetes de extremidades inferiores, 65,7% (23/35) e 73,3% (22/30); abscesso profundo de tecido mole, 96,7% (29/30) e 94,4% (34/36); infecção de ferida pós-trauma, 83,3% (25/30) e 84,6% (22/26); celulite com drenagem purulenta, 93,1% (27/29) e 87,5% (21/24). As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecções complicadas de pele e anexos passíveis de avaliação microbiológica

Patógeno	ertapeném % (n/N)*	piperacilina/tazobactam % (n/N)*
Staphylococcus aureus	76,1 (54/71)	78,9 (56/71)
Streptococcus pyogenes	81,3 (13/16)	93,8 (15/16)
Escherichia coli	94,1 (16/17)	80,0 (12/15)
Peptostreptococcus spp.	87,1 (27/31)	90,9 (20/22)
Grupo do *Bacteroides fragilis*+	100 (11/11)	92,3 (12/13)
Prevotella spp.	100 (12/12)	100 (17/17)

* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.
+ Inclui *Bacteroides fragilis* e espécies do grupo do *B. fragilis*.

Infecções de Pé Diabético[5]: o ertapeném foi avaliado em 586 adultos para o tratamento de infecções de pé diabético em um estudo clínico controlado, randômico, multicêntrico, duplo-cego, que comparou ertapeném (1 g IV uma vez ao dia) com piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 6 horas). Ambos os regimes permitiam a troca para amoxicilina/clavulanato via oral para completar 5 a 28 dias de tratamento (parenteral e oral). A taxa de sucesso clínico 10 dias após a terapia foi de 87,4% (180/206) com o ertapeném e 82,7 % (162/196) com a piperacilina/tazobactam. As taxas de sucesso clínico na visita pós-terapia para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica, são apresentadas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Taxas de sucesso clínico na visita pós-terapia para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecções de pé diabético passíveis de avaliação microbiológica.

Patógeno	ertapeném % (n/N)*	piperacilina/tazobactam % (n/N)*
Staphylococcus aureus (MSSA)	84,5 (60/71)	81,3 (52/64)
Streptococcus	100,0 (11/11)	83,3 (5/6)
Streptococcus agalactiae	71,4 (15/21)	84,6 (22/26)
Escherichia coli	90,9 (10/11)	100,0 (5/5)
Peptostreptococcus spp.	91,8 (56/61)	81,1 (43/53)
Porphyromonas asaccharolytica	60,0 (6/10)	71,4 (5/7)
Prevotella species	87,0 (20/23)	78,9 (15/19)
Grupo do *Bacteroides fragilis*+	90,0 (18/20)	72,9 (10/13)

* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.
+ Inclui *Bacteroides fragilis* e espécies do grupo do *B. fragilis*.

Pneumonia Adquirida na Comunidade[6]: o ertapeném foi avaliado em 866 adultos com pneumonia adquirida na comunidade em dois estudos clínicos controlados, randômicos, multicêntricos, duplo-cegos, que compararam o ertapeném (1 g por via parenteral/dia) com a ceftriaxona (1 g por via parenteral/dia). Foi permitido trocar os antibióticos parenterais por amoxicilina/clavulanato por via oral para completar 10 a 14 dias de tratamento (parenteral e oral). As taxas de sucesso clínico (estudos agrupados) depois de 7 a 14 dias de tratamento (teste de cura) foram de 92,0% (335/364) com o ertapeném e de 91,8% (270/294) com a ceftriaxona. As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica agrupados são apresentadas na **Tabela 4**.

Tabela 4. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade passíveis de avaliação microbiológica.

Patógeno	ertapeném % (n/N)*	ceftriaxona % (n/N)*
Staphylococcus aureus	100 (13/13)	88,9 (8/9)
Streptococcus pneumoniae	89,6 (86/96)	93,7 (74/79)
Haemophilus influenzae	87,9 (29/33)	93,5 (29/31)
Moraxella catarrhalis	90,0 (27/30)	88,9 (24/27)

* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.

Dos pacientes com bacteremia por *S. pneumoniae*, 88,9% (16/18) foram tratados com sucesso com ertapeném; nenhum desses pacientes apresentava bacteremia persistente documentada.

Infecções Complicadas do Trato Urinário (incluindo pielonefrite)[7,8]: o ertapeném foi avaliado em 850 adultos com infecções complicadas do trato urinário (incluindo pielonefrite), em dois estudos clínicos controlados, randômicos, multicêntricos, duplo-cegos, que compararam o ertapeném (1 g por via parenteral/dia) com a ceftriaxona (1 g por via parenteral/dia). Foi permitido trocar os antibióticos parenterais por ciprofloxacino oral (500 mg 2 vezes ao dia) para completar 10 a 14 dias de tratamento (parenteral e oral). As taxas de sucesso microbiológico (estudos agrupados) depois de 5 a 9 dias de tratamento (teste de cura) foram de 89,5% (229/256) para ertapeném e de 91,1% (204/224) para ceftriaxona. No período basal, os pacientes foram estratificados em dois grupos: pielonefrite e qualquer outra infecção complicada do trato urinário. No estrato da pielonefrite, as taxas de sucesso microbiológico (estudos agrupados) foram de 91,3% (116/127) com o ertapeném e de 93,4% (99/106) com a ceftriaxona. As taxas de erradicação (combinadas) no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na **Tabela 5**.

Tabela 5. Taxas de erradicação no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecções complicadas do trato urinário passíveis de avaliação microbiológica.

Patógeno	ertapeném % (n/N)*	ceftriaxona % (n/N)*
Escherichia coli	92,1 (176/191)	92,3 (143/155)
Klebsiella pneumoniae	85,7 (24/28)	96,0 (24/25)
Proteus mirabilis	75,0 (9/12)	87,5 (7/8)

* Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.

Dos pacientes com bacteremia por *E. coli*, 91,7% (22/24) foram tratados com sucesso com o ertapeném; nenhum desses pacientes apresentava bacteremia persistente documentada.

Infecções Pélvicas Agudas (incluindo endomiometrite pós-parto, aborto séptico e infecções ginecológicas pós-cirúrgicas)[9]: o ertapeném foi avaliado em 412 adultos com infecções pélvicas agudas (inclusive 350 com infecções obstétricas/pós-parto e 45 com aborto séptico) em um estudo clínico controlado, randômico, multicêntrico, duplo-cego, que comparou o ertapeném (1 g IV por dia) com a associação piperacilina/tazobactam (3,375 g IV a cada 6 horas) durante 3 a 10 dias. As taxas de sucesso clínico depois de 2 a 4 semanas de tratamento (teste de cura) foram de 93,9% (153/163) com o ertapeném e de 91,5% (140/153) com a piperacilina/tazobactam. As taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes passíveis de avaliação microbiológica são apresentadas na **Tabela 6**.

Tabela 6. Taxas de sucesso clínico no teste de cura para cada patógeno entre os pacientes adultos com infecção pélvica aguda passíveis de avaliação microbiológica.

Patógeno	ertapeném % (n/N)*	piperacilina/tazobactam % (n/N)*
Streptococcus agalactiae	90,9 (10/11)	93,8 (15/16)
Escherichia coli	87,8 (36/41)	92,3 (36/39)
Clostridia spp.	100 (11/11)	100 (10/10)
Peptostreptococcus spp.	96,4 (80/83)	92,7 (76/82)

Grupo do *Bacteroides fragilis*[+]	96,8 (30/31)	92,5 (37/40)
Porphyromonas asaccharolytica	92,9 (13/14)	92,3 (12/13)
Prevotella spp.	96,3 (52/54)	92,0 (46/50)

[*] Número de isolados com avaliação de resposta favorável/Número total de isolados.
[+] Inclui *Bacteroides fragilis* e espécies do grupo do *B. fragilis*.

Profilaxia de Infecções no Sítio Cirúrgico Após Cirurgia Colorretal Eletiva[10]:
Um estudo clínico, multicêntrico, randômico, duplo-cego e de não-inferioridade, avaliou em adultos, o ertapeném como profilaxia de infecções no sítio cirúrgico após cirurgia colorretal eletiva. Esse estudo comparou a dose única de ertapeném IV (1 g) versus cefotetana (2 g), ambos administrados durante 30 minutos, 1 hora antes da cirurgia colorretal eletiva. Definiu-se o teste de profilaxia como sem evidência de infecção cirúrgica local, fístula anastomótica pós-operatória ou uso inexplicável de antibiótico, na população clinicamente avaliável por até e inclusive a visita da quarta semana de acompanhamento após o tratamento. O estudo inclui 500 pacientes distribuídos de forma randômica para receber ertapeném e 502 pacientes distribuídos de forma randômica para receber cefotetana. A população de intenção de tratamento modificada (MITT) consistiu de 451 pacientes que receberam ertapeném e 450 pacientes que receberam cefotetana e incluiu todos os pacientes que foram distribuídos de forma randômica, tratados e que se submeteram à cirurgia colorretal eletiva com preparação adequada do intestino. A população clinicamente avaliável foi um subgrupo da população MITT e consistiu de pacientes que receberam dose completa da terapia em estudo, não mais que 2 horas antes da incisão cirúrgica e não mais que 6 horas antes do fechamento cirúrgico.
Havia informação suficiente sobre os pacientes clinicamente avaliáveis para determinar o resultado na avaliação de acompanhamento na quarta semana, e não havia fatores de confusão com potencial de interferir na avaliação do resultado. Exemplos de fatores de confusão incluem violação ao uso de antibióticos anteriores ou concomitantes, necessidade de um segundo procedimento cirúrgico durante o período do estudo e identificação de uma infecção em local distante, com administração concomitante de antibiótico e nenhuma evidência de infecção de ferida.
Trezentos e quarenta e seis pacientes distribuídos de modo randômico para receber ertapeném e 339 pacientes distribuídos de modo randômico para receber cefotetana eram clinicamente avaliáveis. As taxas de sucesso da profilaxia na quarta semana de acompanhamento após o tratamento nos pacientes clinicamente avaliáveis foram 70,5% (244/346) com ertapeném e 57,2% (194/339) com cefotetana (diferença 13,3% [I.C. 95%: 6,1 - 20,4], p< 0,001). A falha profilática por infecções cirúrgicas locais ocorreu em 18,2% (63/346) com ertapeném e 31,0% (105/339) com cefotetana. Fístula anastomótica pós-operatória ocorreu em 2,9% (10/346) com ertapeném e 4,1% (14/339) com cefotetana. Ocorreu uso inexplicável de antibióticos em 8,4% (39/346) com ertapeném e 7,7% (36/339) com cefotetana.
Apesar do número pequeno de pacientes em alguns subgrupos, em geral, a taxa de resposta clínica por idade, gênero e raça foram consistentes com os resultados encontrados na população clinicamente avaliável. Na análise MITT, a taxa de sucesso profilático na quarta semana pós-tratamento foi 58,3% (263/451) com ertapeném e 48,9% (220/450) com cefotetana (diferença 9,4% [I.C. 95%: 2,9 – 15,9], p=0,002). A diferença estatística significativa a favor do ertapeném perante a cefotetana, no que diz respeito ao desfecho primário, foi observada com nível de significância de 5% neste estudo. Não foi realizado um segundo estudo adequado e bem controlado para confirmar esses achados, portanto, a superioridade de ertapeném sobre cefotetana não foi demonstrada.

Pacientes Pediátricos[11]: o ertapeném foi avaliado em pacientes pediátricos de 3 meses a 17 anos de idade em dois estudos multicêntricos e randômicos. O primeiro estudo incluiu 404 pacientes e comparou o ertapeném (15 mg/kg IV a cada 12 horas para pacientes de 3 meses a 12 anos de idade, e 1 g IV uma vez ao dia para pacientes de 13 a 17 anos de idade) com a ceftriaxona (50 mg/kg/dia IV divididos em duas doses para pacientes de 3 meses a 12 anos de idade e uma dose única diária de 50 mg/kg/dia IV em pacientes pediátricos de 13 a 17 anos de idade) para o tratamento de infecções do trato urinário (ITU) complicadas, infecções de pele e tecidos moles (IPTM) ou pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Os dois esquemas permitiam a troca para amoxicilina/clavulanato via oral durante um total de até 14 dias de tratamento (parenteral e oral). As taxas de sucesso microbiológico avaliáveis por protocolo em pacientes com ITU tratados foram de 87,0% (40/46) com ertapeném e 90,0% (18/20) com ceftriaxona. As taxas de sucesso clínico avaliáveis por protocolo em pacientes com IPTM tratados foram de 95,5% (64/67) com ertapeném e 100% (26/26) com ceftriaxona e, em pacientes com PAC, foram de 96,1% (74/77) com ertapeném e 96,4% (27/28) com ceftriaxona.
O segundo estudo incluiu 112 pacientes e comparou o ertapeném (15 mg/kg IV a cada 12 horas para pacientes de 3 meses a 12 anos de idade, e 1 g IV uma vez ao dia para pacientes de 13 a 17 anos de idade) com ticarcilina/clavulanato (50 mg/kg para pacientes com peso <60 kg ou 3,0 g para pacientes com peso >60 kg, 4 ou 6 vezes/dia) por até 14 dias, para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas e infecções pélvicas agudas (IPA). Para os pacientes com infecções intra-abdominais (principalmente pacientes com apendicite perfurada ou complicada), as taxas de sucesso clínico foram de 83,7% (36/43) com ertapeném e de 63,6% (7/11) com ticarcilina/clavulanato na análise avaliável por protocolo. Para as pacientes com IPA (endomiometrite obstétrica espontânea ou pós-cirúrgica ou aborto séptico), as taxas de sucesso clínico foram de 100% (23/23) com ertapeném e de 100% (4/4) com ticarcilina/clavulanato na análise avaliável por protocolo.

Referências bibliográficas

1- Infect Dis Obstet Gynecol 2003;11:27–37 Ertapenem once a day versus piperacillin–tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study.
2 - Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A, Satishchandran V, Teppler H. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Protocol 017 Study Group. Ann Surg. 2003 Feb;237(2):235-45.
3 - International Journal of Antimicrobial Agents 20 (2002) 165/173.Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults.
4 - Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, McAdams A, Woods GL, Ceesay TP, Gesser . Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. R.Clin Infect Dis. 2002 Jun 1;34(11):1460-8.
5 - Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA-Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet 2005.Nov 12;366(9498):1695-703.
6 - Bassetti M, Righi E, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, Di Biagio A, Mussap M, Pallavicini FB, Viscoli C.J. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. Antimicrob Chemother. 2007 Aug;60(2):433-5.
7 - Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, Jiang Q, Imbeault D, Woods GL, Gesser RM. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. Protocol 021 Study Group.Urology. 2002 Jul;60(1):16-22.
8 - Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, Gesser RM. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study.; Protocol 014 Study Group.Antimicrob Agents Chemother. 2002 Sep;46(9):2895-900.
9 - Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, Ismail M, Hague C, Adeyi B, Woods GL, Teppler H. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. Protocol 023 Study Group.Infect Dis Obstet Gynecol. 2003;11(1):27-37.
10 - Wilson SE, Turpin RS, Kumar RN, Itani KM, Jensen EH, Pellissier JM, Abramson MA.Comparative costs of ertapenem and cefotetan as prophylaxis for elective colorectal surgery..Surg Infect (Larchmt). 2008 Jun;9(3):349-56.
11 - The American Journal of Surgery 194 (2007) 367–374. Ertapenem or ticarcillin/clavulanate for the treatment of intra-abdominal infections or acute pelvic infections in pediatric patients.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe Terapêutica: ertapeném sódico é um 1-β metilcarbapeném sintético de ação prolongada e estruturalmente relacionado aos antibióticos betalactâmicos (como as penicilinas e as cefalosporinas), disponível em formulação estéril para uso parenteral e com atividade contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias.

Mecanismo de Ação: o ertapeném apresenta atividade *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias. A atividade bactericida do ertapeném resulta da inibição da síntese da parede celular e é mediada pela ligação do ertapeném às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs); o ertapeném apresenta alta afinidade pelas PBPs 1a, 1b, 2, 3, 4 e 5 da *Escherichia coli*, com preferência pelas PBPs 2 e 3. O ertapeném é significativamente estável à hidrólise pela maioria das classes de betalactamases, incluindo as penicilinases, as cefalosporinases e as betalactamases de espectro estendido, mas não as metalobetalactamases.

Microbiologia: demonstrou-se que ertapeném sódico é ativo *in vitro* e em infecções clínicas contra a maioria das cepas dos seguintes micro-organismos (veja **1. INDICAÇÕES**):

GRAM-POSITIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:
Staphylococcus aureus (inclusive cepas produtoras de penicilinase);
Streptococcus agalactiae;
Streptococcus pneumoniae;
Streptococcus pyogenes.
Obs.: estafilococos resistentes à meticilina são resistentes a ertapeném sódico. Muitas cepas de *Enterococcus faecalis* e a maioria das cepas de *Enterococcus faecium* são resistentes.

GRAM-NEGATIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:
Escherichia coli;
Haemophilus influenzae (inclusive cepas produtoras de betalactamase);
Klebsiella pneumoniae;
Moraxella catarrhalis;
Proteus mirabilis.

ANAERÓBIOS:
Bacteroides fragilis e outras espécies do grupo do *B. fragilis*;
Clostridium spp. (excluindo *C. difficile*);
Eubacterium spp.;
Peptostreptococcus spp.;
Porphyromonas asaccharolytica;
Prevotella spp.
Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, porém não se sabe qual sua significância clínica.
In vitro, as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de ertapeném sódico são ≤ 1 mcg/mL contra a maioria (≥ 90%) das cepas de *Streptococcus* spp. (inclusive *Streptococcus pneumoniae*), ≤ 0,5 mcg/mL contra a maioria (≥ 90%) das cepas de *Haemophilus* spp., ≤ 2 mcg/mL contra a maioria (≥ 90%) das cepas de outros micro-organismos anaeróbios facultativos e aeróbios e ≤ 4 mcg/mL contra a maioria (≥ 90%) das cepas dos micro-organismos estritamente anaeróbios relacionados a seguir (a segurança e a eficácia de ertapeném sódico para o tratamento das infecções clínicas causadas por esses micro-organismos, entretanto, não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados):

GRAM-POSITIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:
Staphylococcus spp., coagulase-negativa, sensível à meticilina;
Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina;
Streptococcus viridans.
Obs.: estafilococos resistentes à meticilina são resistentes a ertapeném sódico. Muitas cepas de *Enterococcus faecalis* e a maioria das cepas de *Enterococcus faecium* são resistentes.

GRAM-NEGATIVOS AERÓBIOS E ANAERÓBIOS FACULTATIVOS:
Citrobacter freundii;
Enterobacter aerogenes;
Enterobacter cloacae;
Escherichia coli produtora de ESBLs;
Haemophilus parainfluenzae;
Klebsiella oxytoca;
Klebsiella pneumoniae produtora de ESBLs;
Morganella morganii;
Proteus vulgaris;
Serratia marcescens;
Obs.: muitas cepas dos micro-organismos mencionados acima, resistentes a vários outros antibióticos (por exemplo, penicilinas, cefalosporinas [inclusive as de terceira geração] e aminoglicosídeos), são sensíveis a ertapeném sódico.

ANAERÓBIOS:
Fusobacterium spp.

Farmacocinética

Absorção: o ertapeném reconstituído com cloridrato de lidocaína a 1% injetável USP (em solução fisiológica sem epinefrina) é bem absorvido após a administração IM da dose recomendada de 1 g. A biodisponibilidade média é de cerca de 92%. Após a administração de 1 g/dia IM, as concentrações plasmáticas máximas médias ($C_{máx}$) são atingidas em cerca de 2 horas ($T_{máx}$).

Distribuição: a taxa de ligação do ertapeném às proteínas plasmáticas humanas é elevada. Em adultos jovens saudáveis, a taxa de ligação do ertapeném às proteínas diminui à medida que as concentrações plasmáticas aumentam – de cerca de 95% em concentrações plasmáticas aproximadas de < 100 mcg/mL a cerca de 85% em concentrações plasmáticas aproximadas de 300 mcg/mL.

A **Tabela 7** apresenta as concentrações plasmáticas médias (mcg/mL) do ertapeném após infusão IV de dose única de 1 g ou 2 g durante 30 minutos e após administração IM de dose única de 1 g a adultos jovens saudáveis.

Tabela 7. Concentrações plasmáticas de ertapeném após administração de dose única

Dose/via	Concentrações plasmáticas médias (mcg/mL)								
	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	18 h	24 h
1 g IV[+]	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1 g IM	33	53	67	57	40	27	13	4	2
2 g IV[+]	283	202	145	86	58	36	16	5	2

[+] As doses IV foram infundidas com velocidade de infusão constante durante 30 minutos.

A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de ertapeném em adultos aumenta quase proporcionalmente à dose na faixa posológica de 0,5 g a 2 g.
Não há acúmulo de ertapeném em adultos após doses múltiplas IV de 0,5 g a 2 g/dia ou doses IM de 1 g/dia.
As concentrações plasmáticas médias (mcg/mL) de ertapeném em pacientes pediátricos são apresentadas na **Tabela 8**.

Tabela 8. Concentrações plasmáticas de ertapeném após administração de dose única IV[*] em pacientes pediátricos

Faixa etária (dose)	Concentrações plasmáticas médias (mcg/mL)							
	0,5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
3 a 23 meses								
(15 mg/kg) [†]	103,8	57,3	43,6	23,7	13,5	8,2	2,5	-
(20 mg/kg) [†]	126,8	87,6	58,7	28,4	-	12,0	3,4	0,4
(40 mg/kg) [‡]	199,1	144,1	95,7	58,0	-	20,2	7,7	0,6
2 a 12 anos								
(15 mg/kg) [†]	113,2	63,9	42,1	21,9	12,8	7,6	3,0	-
(20 mg/kg) [†]	147,6	97,6	63,2	34,5	-	12,3	4,9	0,5
(40 mg/kg) [‡]	241,7	152,7	96,3	55,6	-	18,8	7,2	0,6
13 a 17 anos								
(20 mg/kg) [†]	170,4	98,3	67,8	40,4	-	16,0	7,0	1,1
(1 g) [§]	155,9	110,9	74,8	-	24,0	-	6,2	-
(40 mg/kg) [‡]	255,0	188,7	127,9	76,2	-	31,0	15,3	2,1

[*] As doses IV foram infundidas com velocidade de infusão constante durante 30 minutos.
[†] Até a dose máxima de 1 g/dia.
[‡] Até a dose máxima de 2 g/dia.
[§] Com base em 3 pacientes que receberam 1 g de ertapeném e foram voluntariamente submetidos à avaliação farmacocinética em um dos dois estudos de segurança e eficácia.
O volume de distribuição (V_{dss}) de ertapeném em adultos é de cerca de 8 litros (0,11 litros/kg), aproximadamente 0,2 litros/kg em pacientes pediátricos de 3 meses a 12 anos de idade e aproximadamente 0,16 litros/kg em pacientes pediátricos de 13 a 17 anos de idade.
O ertapeném penetra as vesículas cutâneas induzidas por sucção. A **Tabela 9** apresenta as concentrações de ertapeném obtidas no fluido de vesículas cutâneas a cada ponto de amostragem no terceiro dia de administração IV de 1 g em dose única. A proporção da AUC no fluido da vesícula cutânea para a AUC no plasma é de 0,61.

Tabela 9. Concentrações (mcg/mL) de ertapeném no fluido de vesícula cutânea de adultos em cada ponto de amostragem no 3º dia de administração IV de dose única de 1 g.

0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
7	12	17	24	24	21	8

O nível de ertapeném no leite de 5 nutrizes foi determinado aleatoriamente ao longo das 24 horas, durante 5 dias consecutivos, após a administração IV da última dose de 1 g. A concentração de ertapeném no leite materno determinada no último dia de tratamento (5 a 14 dias após o parto) nas 5 mulheres foi < 0,38 mcg/mL; as concentrações máximas não foram avaliadas. No quinto dia após a descontinuação do tratamento, o nível de ertapeném não foi detectado no leite de 4 mulheres e foram detectados níveis mínimos (< 0,13 mcg/mL) em uma delas.
Estudos *in vitro* indicam que o ertapeném não inibe o transporte de digoxina ou vimblastina mediado pela glicoproteína P e que ele também não é substrato para esse transporte (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
Metabolismo: após infusão IV de 1 g de ertapeném marcado com substância radioativa, a radioatividade plasmática consiste principalmente de ertapeném (94%) em adultos jovens saudáveis. O principal metabólito do ertapeném é o derivado de anel aberto, formado pela hidrólise do anel betalactâmico.
Estudos *in vitro* em microssomos hepáticos humanos indicam que o ertapeném não inibe o metabolismo mediado pelas seis principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
Eliminação: o ertapeném é eliminado principalmente pelos rins. A meia-vida plasmática média em adultos jovens saudáveis e pacientes de 13 a 17 anos de idade é de cerca de 4 horas e aproximadamente 2,5 horas em pacientes pediátricos de 3 meses a 12 anos de idade.
Após a administração IV de 1 g de ertapeném marcado com substância radioativa a adultos jovens saudáveis, cerca de 80% da dose é recuperada na urina (aproximadamente 38% na forma inalterada e 37% como o metabólito de anel aberto) e 10% nas fezes.
Em adultos jovens saudáveis que receberam 1 g IV, as concentrações urinárias médias de ertapeném excederam 984 mcg/mL até 2 horas após a dose e 52 mcg/mL 12 a 24 horas após a dose.

Características dos Pacientes
Sexo: as concentrações plasmáticas de ertapeném são comparáveis em homens e mulheres.
Crianças: após uma dose IV de 1 g ao dia, as concentrações plasmáticas de ertapeném são comparáveis em pacientes pediátricos de 13 a 17 anos de idade e adultos.
Após uma dose de 20 mg/kg (até a dose máxima de 1 g), os valores do parâmetro farmacocinético em pacientes de 13 a 17 anos de idade foram geralmente comparáveis àqueles de pacientes adultos jovens saudáveis. Três de seis pacientes entre 13 a 17 anos de idade receberam uma dose menor do que 1 g. Para fornecer uma estimativa dos dados farmacocinéticos como se todos os pacientes dessa faixa etária tivessem recebido uma dose de 1 g, os dados farmacocinéticos foram calculados com ajuste para uma dose de 1 g, assumindo linearidade. A comparação dos resultados mostra que uma dose de 1 g de ertapeném diariamente tem perfil farmacocinético em pacientes de 13 a 17 anos de idade comparável ao de adultos.
As taxas de AUC (13 a 17 anos de idade/adultos), a concentração no final da infusão e a concentração no ponto médio do intervalo da dose foram, respectivamente, 0,99, 1,20, e 0,84.
As concentrações plasmáticas no ponto médio do intervalo da dose após uma dose única IV de 15 mg/kg de ertapeném em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade são comparáveis às concentrações plasmáticas do ponto médio do intervalo da dose após uma dose diária IV de 1g em adulto (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**, **Distribuição**). A depuração plasmática (mL/min/kg) de ertapeném em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade é aproximadamente 2 vezes maior quando comparada à de adultos. O valor da AUC (duplicado para o modelo de um esquema de duas doses ao dia, ou seja, exposição a 30 mg/kg/dia) de uma dose de 15 mg/kg em pacientes de 3 meses a 12 anos de idade foi comparável ao valor da AUC em pacientes adultos jovens saudáveis que receberam uma dose IV de 1 g de ertapeném.
Idosos: após administração IV de 1 g e 2 g de ertapeném, as concentrações plasmáticas são um pouco mais altas (aproximadamente 39% e 22%, respectivamente) em adultos idosos (≥ 65 anos de idade) do que em adultos jovens (< 65 anos de idade). Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes idosos.

Insuficiência Hepática: a farmacocinética de ertapeném em pacientes com insuficiência hepática ainda não foi estabelecida. Como o ertapeném é pouco metabolizado no fígado, não se espera que sua farmacocinética seja alterada pela insuficiência hepática, portanto não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática.
Insuficiência Renal: em comparação com a AUC em indivíduos saudáveis (25 a 82 anos de idade), a AUC após uma dose única IV de 1 g de ertapeném é semelhante em pacientes adultos com insuficiência renal leve (Cl_{cr} 60-90 mL/min/1,73 m^2), é cerca de 1,5 vez maior em pacientes adultos com insuficiência renal moderada (Cl_{cr} 31-59 mL/min/1,73 m^2), é aproximadamente 2,6 vezes maior em pacientes adultos com insuficiência renal avançada (Cl_{cr} 5-30 mL/min/1,73 m^2) e é cerca de 2,9 vezes maior em pacientes com insuficiência renal terminal (Cl_{cr} <10 mL/min/1,73 m^2). Após administração IV de uma dose única de 1 g imediatamente antes da sessão de hemodiálise, cerca de 30% da dose é recuperada no dialisado. Não há dados em pacientes pediátricos com insuficiência renal.
Recomenda-se ajuste posológico para pacientes adultos com insuficiência renal em estágio avançado ou terminal (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

4. CONTRAINDICAÇÕES
O ertapeném sódico é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes ou a outros medicamentos da mesma classe ou para pacientes que já tenham apresentado reações anafiláticas a betalactâmicos.
Em razão do cloridrato de lidocaína ser utilizado como diluente para a administração intramuscular, ertapeném sódico é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a anestésicos locais do tipo amida e para pacientes com choque ou bloqueio cardíaco grave (consulte a bula do cloridrato de lidocaína).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Há relatos de reações de hipersensibilidade anafiláticas graves e eventualmente fatais em pacientes tratados com betalactâmicos; essas reações são mais prováveis em indivíduos com histórico de sensibilidade a múltiplos alérgenos. Há relatos de indivíduos com histórico de hipersensibilidade à penicilina que apresentaram reações graves de hipersensibilidade quando tratados com outro betalactâmico. Antes de iniciar o tratamento com ertapeném sódico, deve-se fazer um levantamento minucioso das reações de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas, outros betalactâmicos e outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica a ertapeném sódico, este deve ser descontinuado imediatamente. **Reações anafiláticas graves exigem tratamento de emergência.**

Crises epiléticas e outras reações adversas relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) foram reportadas durante o tratamento com ertapeném sódico (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Durante as investigações clínicas com pacientes adultos tratados com ertapeném sódico (1 g uma vez ao dia), convulsões, independentemente da relação com o medicamento, ocorreram em 0,5% dos pacientes durante a terapia em estudo e durante o período de acompanhamento de 14 dias. Essas experiências ocorreram com maior frequência em pacientes com distúrbios no sistema nervoso central (por exemplo: lesões cerebrais ou histórico de convulsões) e/ou comprometimento da função renal. Insiste-se na adesão estrita ao regime posológico recomendado, especialmente em pacientes com fatores conhecidos de pré-disposição à atividade convulsiva. A terapia anticonvulsivante deverá ser mantida em pacientes com distúrbios epiléticos conhecidos. Se ocorrerem tremores localizados, mioclonia ou convulsões, os pacientes deverão ser avaliados sob o aspecto neurológico e a dose de ertapeném sódico deverá ser reavaliada para determinar se é preciso reduzi-la ou interrompê-la.

Relatos de casos da literatura mostraram que a coadministração de carbapenêmicos, incluindo ertapeném, para pacientes tratados com ácido valproico ou divalproato de sódio resultou em redução da concentração de ácido valproico.
As concentrações de ácido valproico podem cair abaixo da faixa terapêutica em consequência dessa interação, aumentando, portanto, o risco de crises epiléticas. O aumento da dose de ácido valproico ou de divalproato de sódio pode não ser suficiente para superar essa interação. Geralmente, o uso concomitante de ertapeném e ácido valproico/divalproato de sódio não é recomendado. Antibacterianos não carbapenêmicos devem ser considerados para o tratamento de infecções em pacientes cujas convulsões sejam bem controladas com ácido valproico ou divalproato de sódio. Caso a administração de ertapeném sódico seja necessária, uma terapia anticonvulsivante suplementar deve ser considerada (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A exemplo de outros antibióticos, o uso prolongado de ertapeném sódico pode resultar em supercrescimento de micro-organismos não sensíveis. A avaliação contínua da condição do paciente é fundamental. Na ocorrência de superinfecção durante o tratamento, devem-se adotar as condutas adequadas.
Há relatos de colite pseudomembranosa com praticamente todos os agentes antibacterianos, incluindo o ertapeném, cuja gravidade pode variar de leve a potencialmente fatal, portanto é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentarem diarreia posterior à administração de antibacterianos. Os estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das principais causas de colite associada a antibiótico.
Deve-se ter cautela ao administrar ertapeném sódico por via IM para evitar a injeção inadvertida do medicamento em um vaso sanguíneo (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
O cloridrato de lidocaína é utilizado como diluente da formulação IM de ertapeném sódico (consulte a bula do cloridrato de lidocaína).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Gravidez: categoria de risco B. Não há estudos adequados e bem controlados em grávidas. O ertapeném sódico só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o possível risco para a mãe e para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Nutrizes: o ertapeném é excretado no leite materno (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Distribuição**), portanto deve-se ter cautela ao administrar ertapeném sódico a nutrizes.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Crianças: a segurança e a eficácia de ertapeném sódico em pacientes pediátricos entre 3 meses e 17 anos de idade são sustentadas pela evidência de estudos adequados e bem controlados em adultos, dados farmacocinéticos em pacientes pediátricos e dados adicionais de estudos de comparação controlados em pacientes pediátricos entre 3 meses e 17 anos de idade com as seguintes infecções (veja **1. INDICAÇÕES** e **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**, **Pacientes Pediátricos**):

- Infecções intra-abdominais complicadas;
- Infecções complicadas de pele e anexos;
- Pneumonia adquirida na comunidade;
- Infecções complicadas do trato urinário;
- Infecções pélvicas agudas;
- Sepse bacteriana.

Como não há dados disponíveis em crianças com menos de 3 meses de idade, ertapeném sódico não é recomendado para essa faixa etária.
Idosos: em estudos clínicos, a eficácia e a segurança de ertapeném sódico em idosos (≥ 65 anos de idade) foram comparáveis às observadas em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade).
Dirigir ou Operar Máquinas: não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. O ertapeném sódico pode influenciar na capacidade do paciente dirigir e operar máquinas. Pacientes devem ser informados que tontura e sonolência foram reportadas com o uso de ertapeném sódico (veja **9.REAÇÕES ADVERSAS**).

Exames laboratoriais: embora ertapeném sódico tenha toxicidade similar à do grupo betalactâmico de antibióticos, é aconselhável, durante terapia prolongada, a avaliação periódica das funções do sistema de órgãos, incluindo sistema renal, hepático e hematopoiético.

Este medicamento contém 137 mg de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Quando o ertapeném é administrado com a probenecida, esta compete pela secreção tubular ativa e, desse modo, inibe a excreção renal do ertapeném. Essa competição resulta em aumento pequeno, porém estatisticamente significativo, da meia-vida de eliminação (19%) e do grau de exposição sistêmica (25%). Não há necessidade de ajuste posológico quando o ertapeném é administrado com a probenecida. Uma vez que o efeito sobre a meia-vida é pequeno, não se recomenda a administração concomitante com a probenecida com o objetivo de aumentar a meia-vida do ertapeném.
Estudos *in vitro* indicam que o ertapeném não inibe o transporte de digoxina ou vimblastina mediado pela glicoproteína P e que o ertapeném não é substrato desse transporte. Estudos *in vitro* em microssomos hepáticos humanos indicam que o ertapeném não inibe o metabolismo mediado por nenhuma das seis principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. É improvável que ocorram interações medicamentosas por inibição da depuração mediada pela glicoproteína P ou pelo CYP (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Distribuição e Metabolismo**).

Com exceção do estudo com a probenecida, não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa clínica.
Relatos de casos da literatura mostraram que a coadministração de carbapenêmicos, incluindo ertapeném, a pacientes recebendo ácido valproico ou divalproato de sódio resultou em redução da concentração de ácido valproico. As concentrações de ácido valproico podem cair abaixo da faixa terapêutica em consequência dessa interação, aumentando, portanto, o risco de crises epiléticas. Embora o mecanismo desta interação seja desconhecido, dados de estudos *in vitro* e em animais sugerem que os carbapenêmicos podem inibir a hidrólise do metabólito glicuronidado do ácido valproico (VPA-g) a ácido valproico, diminuindo, portanto as concentrações séricas do ácido valproico. (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O ertapeném sódico deve ser armazenado em temperatura até 25°C antes da reconstituição.
Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Para administração intravenosa:
Após reconstituição com água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9% ou água bacteriostática para injeção, armazenar em temperatura ambiente até 25ºC por até 6 horas ou em temperatura ambiente até 30°C por até 3 horas. O produto reconstituído também pode ser armazenado em geladeira (5ºC) por até 24 horas.
A solução reconstituída, imediatamente diluída em cloreto de sódio a 0,9% (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR), pode ser armazenada em temperatura ambiente até 25°C e utilizada em até 6 horas ou armazenada durante 24 horas em geladeira (5°C). Utilizar em até 4 horas depois de retirar da geladeira.

Para administração intramuscular:
Após reconstituição com cloridrato de lidocaína a 1% ou 2% (sem epinefrina), a solução deve ser utilizada em até 1 hora após o preparo.

As soluções de ertapeném sódico não devem ser congeladas.

Aparência: ertapeném sódico é um pó branco a amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia
A dose usual de ertapeném sódico para pacientes acima de 13 anos de idade é de 1 grama (g), 1 vez ao dia (1x/dia). A dose usual de ertapeném sódico para pacientes entre 3 meses e 12 anos de idade é de 15 mg/kg duas vezes ao dia (não exceder 1g/dia).
O ertapeném sódico pode ser administrado por infusão intravenosa (IV) com duração superior a 30 minutos ou por injeção intramuscular (IM).
A administração IM de ertapeném sódico pode ser utilizada como alternativa à administração intravenosa para o tratamento de infecções para as quais a terapia IM é adequada.
A duração usual do tratamento com ertapeném sódico é de 3 a 14 dias, entretanto varia com o tipo de infecção e patógeno(s) causador(es) (veja **1. INDICAÇÕES**). Quando houver indicação clínica e for observada melhora clínica, o paciente pode passar a receber um antimicrobiano adequado por via oral.
Em estudos clínicos controlados, os pacientes foram tratados durante 3 a 14 dias. A duração total do tratamento foi determinada pelo médico responsável, com base no local e na gravidade da infecção e na resposta clínica do paciente. Em alguns estudos, o tratamento passou a ser feito por via oral, a critério do médico responsável, após demonstração de melhora clínica.

A **Tabela 10** apresenta as diretrizes do tratamento com ertapeném sódico.

Tabela 10. Diretrizes do tratamento para pacientes adultos e pediátricos com função renal* e peso corporal normal.

Infecção†	Dose diária (IV ou IM) Pacientes adultos e pediátricos acima de 13 anos	Dose diária (IV ou IM) Pacientes pediátricos de 3 meses a 12 anos	Duração total recomendada para o tratamento antimicrobiano
Infecções intra-abdominal complicadas	1 g	15 mg/kg 2 vezes por dia‡	5 a 14 dias
Infecções complicadas de pele e anexos, incluindo infecções de pé diabético§	1 g	15 mg/kg 2 vezes por dia‡	7 a 14 dias ¶
Pneumonia adquirida na comunidade	1 g	15 mg/kg 2 vezes por dia‡	10 a 14 dias #

Infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite	1 g	15 mg/kg 2 vezes por dia‡	10 a 14 dias #
Infecções pélvicas agudas, incluindo endomiometrite pós-parto, aborto séptico e infecções ginecológicas pós-cirúrgicas	1 g	15 mg/kg 2 vezes por dia‡	3 a 10 dias

* definida como depuração da creatinina > 90 mL/min/ 1,73 m^2
† devido aos patógenos designados (veja **1.INDICAÇÕES**)
‡ sem exceder 1 g/dia
§ ertapeném sódico não foi estudado em infecções de pé diabético com osteomielite concomitante.
¶ pacientes adultos com infecções de pé diabético receberam 28 dias de tratamento (parenteral ou parenteral mais terapia oral alternada)
# a duração inclui a possibilidade de alternar para terapia oral apropriada, após no mínimo 3 dias de terapia parenteral, uma vez demonstrada melhora clínica.

Profilaxia de infecções no sítio cirúrgico após cirurgia colorretal eletiva: para prevenção de infecções no sítio cirúrgico após cirurgia colorretal eletiva em adultos, a dose recomendada é de 1 g IV administrado em dose única intravenosa uma hora antes da incisão cirúrgica.

Pacientes com insuficiência renal: ertapeném sódico pode ser utilizado para o tratamento de infecções em pacientes adultos com insuficiência renal. Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes com depuração de creatinina >30 mL/min/1,73 m^2. Pacientes adultos com insuficiência renal avançada (depuração de creatinina ≤30 mL/min/1,73 m^2), inclusive aqueles em hemodiálise, devem receber 500 mg/dia. Não há dados clínicos sobre pacientes pediátricos com insuficiência renal.
Pacientes em hemodiálise: em um estudo clínico, após a administração de uma dose única IV de 1 g de ertapeném imediatamente antes da sessão de hemodiálise, aproximadamente 30% da dose foi recuperada no dialisado. Quando pacientes adultos em hemodiálise recebem a dose diária recomendada de 500 mg de ertapeném sódico no período de 6 horas antes da hemodiálise, recomenda-se a administração de uma dose suplementar de 150 mg após a sessão de hemodiálise. Se ertapeném sódico for administrado no mínimo 6 horas antes da hemodiálise, não há necessidade de dose suplementar. Não há dados de pacientes submetidos à diálise peritoneal ou hemofiltração. Não há dados clínicos sobre pacientes pediátricos em hemodiálise.
Quando apenas a creatinina sérica estiver disponível, pode-se utilizar a fórmula descrita a seguir[++] para estimar a depuração de creatinina. A creatinina sérica deve representar um estado de equilíbrio da função renal.

$$\text{Homens:} \quad \frac{\text{(peso em kg) x (140-idade em anos)}}{\text{(72) x creatinina sérica (mg/100mL)}}$$

$$\text{Mulheres:} \quad \text{(0,85) x (valor calculado para homens)}$$

Não se recomenda ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características nos Pacientes, Insuficiência Hepática**).
A dose recomendada de ertapeném sódico pode ser administrada independentemente de idade (acima de 13 anos de idade) ou do sexo.
[++] Equação de Cockcroft e Gault: Cockcroft DW, Gault MH. Previsão da depuração de creatinina da creatinina sérica. Nephron. 1976

Modo de usar
ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulha 40 x 12. Pequenos fragmentos de rolha podem ser levados para dentro do frasco durante o procedimento. Deve-se portanto, inspecionar cuidadosamente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas. Agulhas 25 x 8 ou 30 x 8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menos probabilidade de carregarem partículas para dentro dos frascos.
O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

Pacientes a partir de 13 anos de idade
Preparo para administração intravenosa (IV):
ERTAPENÉM SÓDICO NÃO DEVE SER MISTURADO OU INFUNDIDO COM OUTROS MEDICAMENTOS.
NÃO UTILIZE DILUENTES QUE CONTENHAM DEXTROSE (α-D-GLUCOSE).
ERTAPENÉM SÓDICO DEVE SER RECONSTITUÍDO E DILUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.
1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de ertapeném sódico com 10 mL de um dos seguintes diluentes: água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9% ou água bacteriostática para injeção.
2. Agite bem para dissolver.
3. Retire 10 mL de uma bolsa de 50 mL de cloreto de sódio 0,9% e descarte.
4. Transfira imediatamente o conteúdo do frasco-ampola de 1 g de ertapeném sódico reconstituído para a bolsa de 50 mL de cloreto de sódio 0,9%.
5. Finalize a infusão até 6 horas após a reconstituição.
Preparo para administração intramuscular (IM):
ERTAPENÉM SÓDICO DEVE SER RECONSTITUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.
1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de ertapeném sódico com 3,2 mL de cloridrato de lidocaína a 1% ou 2% [+++] (**sem epinefrina**).
2. Agite o frasco-ampola energicamente até formar uma solução.
3. Aspire imediatamente o conteúdo do frasco-ampola e administre por injeção intramuscular profunda em massa muscular grande (como os músculos glúteos ou a parte lateral da coxa).
4. A solução reconstituída IM deve ser utilizada em até 1 hora após o preparo.
Obs.: a solução reconstituída com cloridrato de lidocaína não deve ser administrada por via IV.

Pacientes pediátricos de 3 meses a 12 anos de idade
Preparo para administração intravenosa (IV):
ERTAPENÉM SÓDICO NÃO DEVE SER MISTURADO OU INFUNDIDO COM OUTROS MEDICAMENTOS.
NÃO UTILIZE DILUENTES QUE CONTENHAM DEXTROSE (α-D-GLUCOSE).
ERTAPENÉM SÓDICO DEVE SER RECONSTITUÍDO E DILUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.

1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de ertapeném sódico com 10 mL de um dos seguintes diluentes: água para injetáveis, cloreto de sódio 0,9% ou água bacteriostática para injeção.
2. Agite bem para dissolver.
3. Retire imediatamente um volume igual a 15 mg/kg do peso corporal (não exceder 1g/dia) e dilua em cloreto de sódio 0,9% para que a concentração final seja equivalente a 20 mg/mL ou menos.
4. Complete a infusão em até 6 horas após a reconstituição.

Preparo para administração intramuscular (IM):

ERTAPENÉM SÓDICO DEVE SER RECONSTITUÍDO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.

1. Reconstitua o conteúdo de um frasco-ampola de 1 g de ertapeném sódico com 3,2 mL de cloridrato de lidocaína a 1% ou 2% injetável[+++] (**sem epinefrina**).
2. Agite o frasco-ampola energicamente até formar uma solução.
3. Retire imediatamente um volume igual a 15 mg/kg do peso corporal (não exceder 1g/dia) e administre por injeção intramuscular profunda em massa muscular grande (como os músculos glúteos ou a parte lateral da coxa).
4. A solução reconstituída IM deve ser utilizada em até 1 hora após o preparo.

Obs.: a solução reconstituída com cloridrato de lidocaína não deve ser administrada por via IV.

Os medicamentos destinados a uso parenteral devem ser inspecionados visualmente antes de serem utilizados, sempre que a solução e o frasco permitirem, para verificar a existência de materiais particulados e alteração de cor. As soluções de ertapeném sódico variam do incolor ao amarelo-claro. As variações de cor nessa faixa não afetam a potência do produto.

[+++] Consulte a bula do cloridrato de lidocaína

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes Adultos em regime de tratamento com ertapeném sódico

Em estudos clínicos envolvendo 1954 pacientes tratados com ertapeném sódico, em alguns estudos clínicos, terapia parenteral foi seguido de antimicrobiano adequado por via oral (veja **2. RESULTADOS EFICÁCIA**). A maioria das experiências adversas reportadas nestes estudos clínicos foram descritas como leve a moderada em relação à severidade. O ertapeném sódico foi descontinuado devido a experiências adversas em 4,7% dos pacientes. A **Tabela 11** apresenta a incidência de reações adversas reportadas em ≥ 2,0% dos pacientes nestes estudos. As reações adversas mais comuns em pacientes tratados com ertapeném sódico, incluindo aqueles que trocaram a terapia com antimicrobiano oral foram diarreia (5,5%), complicação da veia de infusão (3,7%), náusea (3,1%), dor de cabeça (2,2%) e vaginite em mulheres (2,1%).

Tabela 11. Incidência (%) de reações adversas reportadas durante terapia de estudo e acompanhamento de 14 dias em ≥ 2,0% dos pacientes tratados com ertapeném sódico em estudos clínicos.

Reações adversas	ertapeném sódico * 1 g diário (N=802)	piperacilina/tazobactam * 3,375 g q6h (N=774)	ertapeném sódico † 1 g diário (N=1152)	ceftriaxona † 1 ou 2 g diário (N=942)
Local:				
Complicação na veia da infusão	7,1	7,9	5,4	6,7
Sistêmico:				
Morte	2,5	1,6	1,3	1,6
Edema/inchaço	3,4	2,5	2,9	3,3
Febre	5,0	6,6	2,3	3,4
Dor abdominal	3,6	4,8	4,3	3,9
Hipotensão	2,0	1,4	1,0	1,2
Constipação	4,0	5,4	3,3	3,1
Diarreia	10,3	12,1	9,2	9,8
Náusea	8,5	8,7	6,4	7,4
Vômitos	3,7	5,3	4,0	4,0
Alteração do estado mental‡	5,1	3,4	3,3	2,5
Tontura	2,1	3,0	1,5	2,1
Dor de cabeça	5,6	5,4	6,8	6,9
Insônia	3,2	5,2	3,0	4,1
Dispneia	2,6	1,8	1,0	2,4
Prurido	2,0	2,6	1,0	1,9
Erupção cutânea	2,5	3,1	2,3	1,5
Vaginite	1,4	1,0	3,3	3,7

*Inclui Fase IIb/III de estudos clínicos de infecções intra-abdominais complicadas, infecções complicadas de pele e anexos e infecções pélvicas agudas.

† Inclui Fase IIb/III de estudos clínicos de pneumonia adquirida na comunidade e infecções complicadas do trato urinário.

‡ Inclui agitação, confusão, desorientação, diminuição da acuidade mental, alteração do estado mental, sonolência, estupor.

Reações adversas adicionais que foram reportadas com o uso de ertapeném sódico com incidência > 0,1% em cada sistema do corpo estão listadas abaixo:

Corpo em geral: distensão abdominal, dor, calafrios, sepse, choque séptico, desidratação, gota, mal estar, astenia/fatiga, necrose, candidíase, perda de peso, edema facial, endurecimento no local da injeção, dor no local da injeção, extravasamento, flebite/tromboflebite, dor lombar, síncope;

Sistema cardiovascular: insuficiência cardíaca, hematoma, dor no peito, hipertensão, taquicardia, parada cardíaca, bradicardia, arritmia, fibrilação atrial, sopro cardíaco, taquicardia ventricular, assistolia, hemorragia subdural;

Sistema digestivo: regurgitação ácida, candidíase oral, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, anorexia, flatulência, diarreia associada à *C. difficile,* estomatite, disfagia, hemorroidas, íleo, colelitíase, duodenite, esofagite, gastrite, icterícia, úlcera na boca, pancreatite, estenose pilórica;

Sistema musculoesquelético: dor na perna;

Sistema nervoso e psiquiátrico: ansiedade, nervosismo, convulsões (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), tremor, depressão, hiperestesia, espasmo, parestesia, comportamento agressivo, vertigem;

Sistema respiratório: tosse, faringite, crepitação / roncos, desconforto respiratório, derrame pleural, hipoxemia, broncoespasmo, desconforto faríngeo, epistaxe, dor pleural, asma, hemoptise, soluços, distúrbio de voz;

Pele e apêndices: eritema, suor, dermatite, descamação, vermelhidão, urticária;

Sentidos especiais: alteração do paladar;

Sistema urogenital: insuficiência renal, oligúria / anúria, prurido vaginal, hematúria, retenção urinária, disfunção da bexiga, candidíase vaginal, vulvovaginites.

Prevenção de infecções no sítio cirúrgico após cirurgia colorretal eletiva

Em estudos clínicos com adultos para avaliar a prevenção de infecções cirúrgicas locais após cirurgia colorretal eletiva, na qual 476 pacientes receberam dose de 1 g de ertapeném sódico 1 hora antes da cirurgia e foram acompanhados por 14 dias após a cirurgia, o perfil de eventos adversos foi em geral comparável ao observado em estudos clínicos anteriores. A **Tabela 12** apresenta a incidência de eventos adversos, além daqueles já descritos anteriormente para ertapeném sódico, que foram reportados durante o estudo, independentemente da causalidade ≥ 2,0%.

Tabela 12. Incidência (%) de reações adversas reportadas durante o estudo clínico e durante o acompanhamento de 14 dias em ≥ 2,0% dos pacientes adultos tratados com ertapeném sódico para prevenção de infecções cirúrgicas locais após cirurgia colorretal eletiva.

Reações adversas	ertapeném sódico 1 g (N=476)	cefotetana 2 g (N=476)
Anemia	5,7	6,9
Pequena obstrução intestinal	2,1	1,9
Pneumonia	2,1	4,0
Infecção pós-operatória	2,3	4,0
Infecção do trato urinário	3,8	5,5
Infecção da ferida	6,5	12,4
Complicação da ferida	2,9	2,3
Atelectasia	3,4	1,9

Os eventos adversos adicionais reportados nesse estudo sobre profilaxia com ertapeném sódico, independentemente da causalidade, com incidência > 0,5% por cada sistema corporal, estão listados abaixo:
Distúrbios gastrointestinais: infecção por *C. difficile* ou colite, boca seca, hematoquesia;
Distúrbios gerais e condições no local de administração: crepitações;
Infecções e Infestações: celulite, abscesso abdominal, erupção cutânea fúngica, abscesso pélvico;
Lesões, Intoxicações e complicações cirúrgicas: complicação local da incisão, hemorragia local da incisão, complicação do estoma intestinal, fístula, seroma, deiscência da ferida, secreção da ferida;
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: espasmos musculares;
Distúrbios do sistema nervoso: acidente cerebrovascular;
Distúrbios renal e urinário: disúria, polaciúria;
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: crepitação pulmonar, infiltração pulmonar, congestão pulmonar, embolia pulmonar, chiado.

Pacientes Pediátricos: o número total de pacientes pediátricos tratados com ertapeném em estudos clínicos foi de 384. O perfil geral de segurança é comparável ao de pacientes adultos. A **Tabela 13** apresenta a incidência de reações adversas reportadas em ≥2,0% dos pacientes pediátricos nos estudos clínicos. As reações adversas mais comuns em pacientes pediátricos tratados com ertapeném sódico, incluindo aqueles que trocaram a terapia com um antimicrobiano oral, foram diarreia (6,5%), dor no local da infusão (5,5%), eritema no local da infusão (2,6%) e vômito (2,1%).

Tabela 13. Incidência (%) de reações adversas reportadas durante o estudo clínico e durante o acompanhamento de 14 dias em ≥ 2,0% dos pacientes pediátricos tratados com ertapeném sódico:

Reações Adversas	ertapeném sódico*,† (N=384)	ceftriaxona* (N=100)	ticarcilina / clavulanato † (N=24)
Local:			
Eritema no local da infusão	3,9	3,0	8,3
Dor no local da infusão	7,0	4,0	20,8
Sistêmico:			
Dor abdominal	4,7	3,0	4,2
Constipação	2,3	0,0	0,0
Diarreia	11,7	17,0	4,2
Fezes amolecidas	2,1	0,0	0,0
Vômito	10,2	11,0	8,3
Pirexia	4,9	6,0	8,3
Infecção do trato respiratório superior	2,3	3,0	0,0
Dor de cabeça	4,4	4,0	0,0
Tosse	4,4	3,0	0,0
Dermatite causada pelas fraldas	4,7	4,0	0,0
Erupção cutânea	2,9	2,0	8,3

* Inclui estudos clínicos de fase IIb de infecções complicadas de pele e anexos, pneumonia adquirida na comunidade e infecções complicadas do trato urinário nos quais pacientes de 3 meses a 12 anos receberam 15 mg/kg de ertapeném sódico IV duas vezes ao dia até um máximo de 1 g ou 50 mg/kg/dia de ceftriaxona IV em duas doses divididas até um máximo de 2 g, e pacientes de 13 a 17 anos que receberam 1 g de ertapeném sódico IV diariamente ou 50 mg/kg/dia de ceftriaxona IV em dose única.
† Inclui estudos clínicos de fase IIb de infecções pélvicas agudas e infecções intra-abdominais complicadas nos quais pacientes de 3 meses a 12 anos que receberam 15 mg/kg de ertapeném sódico IV duas vezes ao dia até um máximo de 1 g e pacientes de 13 a 17 anos que receberam 1 g de ertapeném sódico IV diariamente ou 50 mg/kg de ticarcilina/clavulanato em pacientes <60 kg ou 3,0 g de ticarcilina/clavulanato em pacientes > 60kg, 4 ou 6 vezes ao dia.

Os eventos adversos adicionais reportados com ertapeném sódico, com incidência > 0,5% por sistema corporal, estão listados abaixo:

Distúrbios gastrointestinais: náusea
Distúrbios gerais e condições no local de administração: hipotermia, dor no peito, dor abdominal superior, prurido no local da infusão, endurecimento, flebite, inchaço e calor;
Infecções e Infestações: candidíase, candidíase oral, faringite viral, herpes simples, infecção no ouvido e abscesso abdominal;
Distúrbios do metabolismo e da nutrição: diminuição do apetite;
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia;
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, sonolência;
Distúrbios psiquiátricos: insônia;
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário: erupção cutânea genital;
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: chiado, nasofaringite, derrame pleural, rinite, rinorreia;
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatite, prurido, erupção eritematosa, lesão de pele;
Distúrbios vasculares: flebite.

Experiências pós-comercialização: as seguintes experiências adversas pós-comercialização foram relatadas:
• Sistema imunológico: anafilaxia, incluindo reações anafilactoides;
• Distúrbios psiquiátricos: estado mental alterado (incluindo agitação, agressividade, delírio, desorientação, mudanças do estado mental);
• Distúrbios do sistema nervoso: depressão do nível de consciência, discinesia, alteração da marcha, alucinações, mioclonia, tremor, encefalopatia (a recuperação pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal);
• Distúrbios gastrointestinais: coloração dos dentes;
• Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), urticária, vasculite de hipersensibilidade;
• Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: fraqueza muscular.

Achados de Exames Laboratoriais

Pacientes Adultos em regime de tratamento com ertapeném sódico

Experiências adversas laboratoriais reportadas durante estudos clínicos em ≥ 2,0% dos pacientes adultos tratados com ertapeném sódico estão apresentados na **Tabela 14**. Eventos adversos laboratoriais relacionados ao medicamento reportados durante estudos clínicos em ≥ 2,0% dos pacientes adultos tratados com ertapeném sódico, incluindo aqueles que trocaram a terapia com um antimicrobiano oral, foram, aumento de ALT (6,0%), aumento de AST (5,2%), aumento sérico da fosfatase alcalina (3,4%) e aumento da contagem de plaquetas (2,8%). O ertapeném sódico foi descontinuado devido a experiências adversas laboratoriais em 0,3% dos pacientes.

Tabela 14. Incidência* (%) de experiências adversas laboratoriais reportadas durante o estudo clínico e durante o acompanhamento de 14 dias em ≥ 2,0% dos pacientes adultos tratados com ertapeném sódico:

Experiências adversas laboratoriais	ertapeném sódico‡ 1 g diário (n†=766)	piperacilina/tazobactam‡ 3,375 g q6h (n†=755)	ertapeném sódico§ 1 g diário (n†=1122)	ceftriaxona§ 1 ou 2 g diário (n†=920)
Aumento ALT	8,8	7,3	8,3	6,9
Aumento AST	8,4	8,3	7,1	6,5
Aumento sérico da fosfatase alcalina	6,6	7,2	4,3	2,8
Aumento da eosinofilia	1,1	1,1	2,1	1,8
Diminuição do hematócrito	3,0	2,9	3,4	2,4
Diminuição da hemoglobina	4,0	4,7	4,5	3,5
Aumento da contagem de plaquetas	6,5	6,3	4,3	3,5
Aumento de células vermelhas na urina	2,5	2,9	1,1	1,0
Aumento de células brancas na urina	2,5	3,2	1,6	1,1

* Número de pacientes com experiências adversas laboratoriais/número de pacientes com teste laboratorial

† Número de pacientes com um ou mais testes laboratoriais

‡ Inclui estudos clínicos de fase IIb/III de infecções intra-abdominais complicadas, infecções complicadas de pele e anexos, e infecções pélvicas agudas

§ Inclui estudos clínicos de fase IIb/III de pneumonia adquirida na comunidade e infecções do trato urinário, e Fase IIa

Experiências adversas laboratoriais adicionais reportadas durante estudos clínicos em > 0,1% dos pacientes tratados com ertapeném sódico incluem: aumento na creatinina sérica, glicose sérica, ureia, bilirrubina sérica total, direta e indireta, sódio e potássio séricos, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP); diminuição no potássio sérico, albumina sérica, células sanguíneas brancas, contagem de plaquetas e neutrófilos segmentados.

Em um estudo clínico para o tratamento de infecções de pé diabético, no qual 289 pacientes adultos com diabetes foram tratados com ertapeném, o perfil de eventos adversos laboratoriais relacionados ao medicamento foi em geral similar ao observado em estudos clínicos anteriores.

Profilaxia de infecções no sítio cirúrgico após cirurgia colorretal eletiva

Em um estudo clínico em adultos para a profilaxia de infecções no sítio cirúrgico após cirurgia colorretal eletiva, no qual 476 pacientes receberam dose de 1g de ertapeném sódico 1 hora antes da cirurgia e acompanhados por segurança 14 dias pós-cirurgia, o perfil geral das experiências adversas foi geralmente comparável ao observado para ertapeném sódico em estudos clínicos anteriores.

Pacientes Pediátricos em regime de tratamento com ertapeném sódico

Experiências adversas laboratoriais reportadas durante estudos clínicos em ≥ 2,0% dos pacientes pediátricos tratados com ertapeném sódico estão apresentados na **Tabela 15**. Eventos adversos laboratoriais relacionados ao medicamento reportados durante estudos clínicos em ≥ 2,0% dos pacientes pediátricos tratados com ertapeném sódico, incluindo aqueles que trocaram a terapia com um antimicrobiano oral, foram diminuição da contagem de neutrófilos (3,0%), aumento de ALT (2,2%) e aumento de AST (2,1%).

Tabela 15. Incidência* (%) de experiências adversas laboratoriais específicas reportadas durante o estudo clínico e durante o acompanhamento de 14 dias em ≥ 2,0% dos pacientes pediátricos tratados com ertapeném sódico:

Experiências adversas laboratoriais	ertapeném sódico (n†=379)	ceftriaxona (n†=97)	ticarcilina/ clavulanato (n†=24)
Aumento de ALT	3,8	1,1	4,3
Aumento de AST	3,8	1,1	4,3
Diminuição da contagem de neutrófilos	5,8	3,1	0,0

*Número de pacientes com experiências adversas laboratoriais/número de pacientes com teste laboratorial, nos quais pelo menos 300 pacientes fizeram o teste

† Número de pacientes com um ou mais testes laboratoriais

Experiências adversas laboratoriais adicionais reportadas durante estudos clínicos em > 0,5% dos pacientes tratados com ertapeném sódico incluem: aumento da fosfatase alcalina, aumento da contagem de eosinófilos, aumento da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de células sanguíneas brancas e presença de proteína na urina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existem informações específicas sobre o tratamento da superdose com ertapeném sódico. É improvável que ocorra superdose intencional com ertapeném sódico. A administração IV de 3 g ao dia de ertapeném sódico durante 8 dias a voluntários adultos saudáveis não provocou toxicidade significativa. Em estudos clínicos em adultos, a administração inadvertida de até 3 g em um dia não causou reações adversas clinicamente importantes. Em estudos clínicos pediátricos, uma dose única de 40 mg/kg até um máximo de 2 g não resultou em toxicidade.

No caso de superdose, ertapeném sódico deve ser descontinuado e deve-se administrar tratamento geral de suporte até que ocorra a eliminação renal.

O ertapeném sódico é removido por hemodiálise, no entanto não há informações disponíveis sobre o emprego de hemodiálise para tratar superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0061

Produzido por:
ACS DOBFAR S.p.A.
Teramo – Itália

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda.
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1440
Garuva – SC

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/04/2026.

IB130426



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; III - DIZERES LEGAIS	VPS	Pó para solução injetável 1 g
17/02/2022	0584011/22-9	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VPS	Pó para solução injetável 1 g