

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INVANZ® 1 g prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,0 g ertapenemum odpovídající 1,046 g ertapenemum natrium.

Pomocné látky: jedna 1,0 g dávka obsahuje přibližně 6,0 mEq sodíku (přibližně 137 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. Bílý až bělavý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Léčba*

Léčba následujících infekcí, pokud jsou vyvolány bakteriemi, o nichž je známo nebo u nichž lze předpokládat, že jsou citlivé na ertapenem, a pokud je nutná parenterální terapie (viz bod 4.4 a bod 5.1):

- intraabdominální infekce
- pneumonie získaná v komunitě
- akutní gynekologické infekce
- infekce kůže a měkkých tkání diabetické nohy (viz bod 4.4)

#### *Prevence*

INVANZ je indikován u dospělých k profylaxi infekce v místě chirurgického zákroku po plánované kolorektální operaci.

Je třeba věnovat pozornost oficiálním informacím o správném používání antibakteriálních přípravků.

### 4.4 Dávkování a způsob podání

*Dospělí a mladiství (věk 13 až 17 let):* Dávka přípravku INVANZ je 1 g (gram) podávaná jednou denně intravenózní cestou (viz bod 6.6).

*Profylaxe infekce v místě chirurgického zákroku po plánované kolorektální operaci u dospělých:*

Doporučená dávka pro prevenci infekce v místě chirurgického zákroku je 1 g podávaná jako jednorázová intravenózní dávka a dokončená během 1 hodiny před zahájením zákroku.

*Pro kojence a děti (věk 3 měsíce až 12 let):* Dávka přípravku INVANZ je 15 mg/kg podávaná dvakrát denně (nepřekročit 1 g/den) intravenózní cestou (viz bod 6.6). Podávání přípravku INVANZ dětem do

3 měsíců se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

*Intravenózní podání:* INVANZ je nutno aplikovat infuzí po dobu 30 minut.

Obvyklá délka terapie přípravkem INVANZ je 3 až 14 dní, ale může se lišit podle typu a závažnosti infekce a kauzativního patogenu (patogenů). Je-li indikováno z klinického hlediska, lze převést pacienta na vhodný perorální antibakteriální přípravek, pokud bylo pozorováno klinické zlepšení.

*Renální insuficience:*

INVANZ lze používat pro léčbu infekcí u dospělých pacientů s renální insuficiencí. U pacientů, u nichž je clearance kreatininu  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  není nutná žádná úprava dávky. Není k dispozici dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti ertapenemu u pacientů s pokročilou renální insuficiencí, které by podpořily doporučení ohledně velikosti dávky. Proto se ertapenem nesmí u těchto pacientů používat (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici údaje o dětech a mladistvých s renální insuficiencí.

*Hemodialyzovaní pacienti:*

Není k dispozici dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti ertapenemu u hemodialyzovaných pacientů, které by podpořily doporučení ohledně velikosti dávky. Proto se ertapenem nesmí u těchto pacientů používat.

*Jaterní insuficience:*

U pacientů s poruchou jaterní funkce není doporučena žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

*Starší osoby:*

S výjimkou případů pokročilé renální insuficience by měla být podávána doporučená dávka přípravku INVANZ (viz *Renální insuficience*).

#### 4.4 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- Hypersenzitivita na kterýkoli jiný karbapenemový antibakteriální přípravek
- Těžké reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce, těžké kožní reakce) na kterýkoli jiný typ beta-laktamového antibakteriálního přípravku (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky byly popsány vážné a občas i fatální (anafylaktické) reakce přecitlivělosti. Tyto reakce se spíše vyskytnou u jedinců s přecitlivělostí na četné alergenů v anamnéze. Před zahájením terapie ertapenemem je nutno pečlivě ověřit předchozí reakce přecitlivělosti na peniciliny, cefalosporiny, další beta-laktamová antibiotika a další alergenů (viz bod 4.3). Pokud dojde k alergické reakci na ertapenem, přerušete okamžitě léčbu (viz bod 4.8). **Vážné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou urgentní léčbu.**

Stejně jako v případě jiných antibiotik může delší používání ertapenemu vést k přerůstání rezistentních mikroorganismů. Opakované vyšetřování pacientova stavu je naprosto nezbytné. Pokud dojde během terapie k superinfekci, je nutno podniknout příslušná opatření.

Kolitida v souvislosti s užíváním antibiotik a pseudomembranózní kolitida byly popsány téměř u všech antibakteriálních léků včetně ertapenemu, a jejich závažnost se může pohybovat v rozmezí od mírné až po život ohrožující. Proto je nutno u pacientů, kteří se dostaví po podání antibakteriálních léků s průjmem,

vzít tuto možnost v úvahu. Je nutno zvážit možnost ukončení léčby přípravkem INVANZ a nasazení specifické léčby proti *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčiva inhibující peristaltiku.

Během klinického zkoušení byly u dospělých pacientů léčených ertapenemem (1 g jedenkrát denně) hlášeny záchvaty v průběhu léčby nebo v období 14 dnů po léčbě. Záchvaty se objevily velmi často u starých pacientů a u pacientů s předchozím onemocněním CNS (např. poškození mozku nebo záchvaty v anamnéze) a/nebo s poruchou renální funkce. Podobná pozorování byla udělána i po uvedení přípravku na trh.

Současné užívání ertapenemu a kyseliny valproové/valproátu sodného se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Účinnost přípravku INVANZ při léčbě pneumonie získané v komunitě vyvolané streptokokem *Streptococcus pneumoniae* rezistentním vůči penicilinu nebyla stanovena.

U dětí do dvou let existuje poměrně málo zkušeností s ertapenemem. V této věkové kategorii by měla být zvláštní pozornost věnována stanovení citlivosti infikovaného organismu na ertapenem. U dětí ve věku do 3 měsíců nejsou k dispozici žádné údaje.

Není dostatek zkušeností s použitím ertapenemu při léčbě těžkých infekcí. V klinických studiích léčby pneumonie získané v komunitě u dospělých bylo 25 % hodnotitelných pacientů léčených ertapenemem nemocných těžce (definováno jako index závažnosti pneumonie > III). V klinické studii léčby akutních gynekologických infekcí u dospělých bylo 26 % hodnotitelných pacientek léčených ertapenemem těžce nemocných (definováno jako teplota  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  a/nebo bakteriémie); deset pacientek mělo bakteriémii. Z hodnotitelných pacientů léčených ertapenemem v klinické studii intraabdominálních infekcí u dospělých jich 30 % mělo generalizovanou peritonitidu a 39 % mělo infekce postihující jiná místa než apendix, včetně žaludku, duodena, tenkého střeva, tračnicku a žlučníku; omezený počet hodnotitelných pacientů vykazoval skóre APACHE II  $\geq 15$  a účinnost u těchto pacientů nebyla stanovena.

Účinnost ertapenemu při léčbě infekcí diabetické nohy se současnou osteomyelitidou nebyla stanovena.

Na základě dostupných údajů není možno vyloučit, že v několika případech chirurgických zákroků, které trvají déle než 4 hodiny, mohou být pacienti vystaveni nižším než optimálním koncentracím ertapenemu a následkem toho vzniká riziko možného selhání léčby. Proto musí být v takových zvláštních případech zvýšena pozornost.

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 6,0 mEq (přibližně 137 mg) sodíku v 1,0 g dávce, což musí být zohledněno u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Interakce způsobené inhibicí clearance léčiv zprostředkovanou glykoproteinem P nebo clearance zprostředkovanou CYP nejsou pravděpodobné (viz bod 5.2).

Při podávání kyseliny valproové s karbapenemy byly hlášeny poklesy hladin kyseliny valproové, které mohou jít až pod terapeutické rozmezí. Snížené hladiny kyseliny valproové mohou vést k nedostatečné kontrole křečí; proto se současné používání ertapenemu a kyseliny valproové/valproátu sodného nedoporučuje. Je třeba zvážit alternativní antibakteriální nebo antikonvulzivní léčbu

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

U těhotných žen nebyly provedeny odpovídající a dostatečně kontrolované studie. Studie na zvířatech

nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální a fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Ertapenem však nelze během těhotenství použít, pokud potenciální přínos nepřevýší možná rizika pro plod.

Ertapenem se vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím reakcím pro kojence nesmějí matky během léčby ertapenemem kojit.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

INVANZ může mít vliv na schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být informováni, že byly hlášeny závratě a ospalost při užívání přípravku INVANZ (viz bod 4.8).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *Dospělí ve věku 18 let a starší:*

Celkový počet osob léčených ertapenemem v klinických studiích byl více než 2 200, z nich přes 2 150 dostalo dávku 1 g ertapenemu. Nežádoucí reakce (tzn. takové, o nichž se hodnotící lékař domníval, že by mohly snad, pravděpodobně nebo jednoznačně souviset s podáním léku) byly popsány přibližně u 20 % pacientů léčených ertapenemem. Léčba byla v důsledku nežádoucích reakcí ukončena u 1,3 % pacientů. Dalších 476 pacientů dostalo ertapenem v jednorázové 1g dávce před operací v klinické studii hodnotící profylaxi infekce v místě chirurgického zákroku po kolorektální operaci.

U pacientů, jimž byl aplikován pouze INVANZ, byly nejčastějšími nežádoucími reakcemi, uváděnými během terapie plus sledování po dobu 14 dní po skončení léčby: průjem (4,8 %), komplikace na žíle, kterou byla přiváděna infuze (4,5 %) a nauzea (2,8 %).

U pacientů, kteří dostávali pouze INVANZ, byly nejčastěji pozorovanými patologickými laboratorními hodnotami s příslušnou četností výskytu během léčby plus sledování po dobu 14 dnů po ukončení léčby: zvýšení hodnot ALT (4,6 %), AST (4,6 %), alkalické fosfatázy (3,8 %) a počtu krevních destiček (3,0 %).

##### *Děti a mladiství (3 měsíce až 17 let)*

Celkový počet pacientů, kteří byli v klinických studiích léčeni ertapenemem, byl 384. Celkový profil bezpečnosti je srovnatelný s profilem bezpečnosti u dospělých. Nežádoucí účinky (tzn. ty, které byly hodnotícím lékařem považovány za možné, pravděpodobně nebo zcela určitě související s lékem) byly popsány přibližně u 20,8 % pacientů léčených ertapenemem. Léčba byla pro nežádoucí účinky ukončena u 0,5 % pacientů.

U pacientů, jimž byl podáván pouze INVANZ, byly nejčastějšími nežádoucími účinky uváděnými během léčby plus sledování po dobu 14 dnů po ukončení léčby: průjem (5,2 %) a bolest v místě aplikace infuze (6,1 %).

U pacientů, kteří dostávali pouze INVANZ, byly nejčastěji pozorovanými patologickými laboratorními hodnotami s příslušnou četností výskytu během léčby plus sledování po dobu 14 dnů po ukončení léčby: pokles počtu neutrofilů (3,0 %) a zvýšení ALT (2,9 %) a AST (2,8 %).

U pacientů, jimž byl aplikován pouze INVANZ, byly během terapie plus sledování po dobu 14 dní po skončení léčby popsány následující nežádoucí reakce:

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );

velmi vzácné (<1/10 000)

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a mladiství (3 měsíce až 17 let)</i>
<b>Infekce a infestace:</b>	<i>Méně časté:</i> kandidóza ústní dutiny	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému:</b>	<i>Vzácné:</i> neutropenie, trombocytopenie	
<b>Poruchy metabolismu a výživy:</b>	<i>Méně časté:</i> anorexie <i>Vzácné:</i> hypoglykemie	
<b>Poruchy nervového systému:</b>	<i>Časté:</i> bolesti hlavy <i>Méně časté:</i> závratě, somnolence, nespavost, zmatenost, záchvaty (viz bod 4.4) <i>Vzácné:</i> agitovanost, úzkost, deprese, třes	<i>Méně časté:</i> bolesti hlavy
<b>Srdeční poruchy:</b>	<i>Méně časté:</i> sinusová bradykardie <i>Vzácné:</i> arytmie, tachykardie	
<b>Cévní poruchy:</b>	<i>Časté:</i> flebitida/tromboflebitida <i>Méně časté:</i> hypotenze <i>Vzácné:</i> krvácení, zvýšený krevní tlak	<i>Méně časté:</i> návaly horka, hypertenze, petechie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</b>	<i>Méně časté:</i> dyspnoe, nepříjemné pocity v oblasti hltanu <i>Vzácné:</i> ucpaný nos, kašel, epistaxe, pneumonie, šelesty/chrůpky, sípání	
<b>Gastrointestinální poruchy:</b>	<i>Časté:</i> průjem, nauzea, zvracení <i>Méně časté:</i> zácpa, pseudomembranózní enterokolitida, regurgitace kyselého žaludečního obsahu, sucho v ústech, dyspepsie <i>Vzácné:</i> dysfagie, inkontinence stolice	<i>Časté:</i> průjem <i>Méně časté:</i> zbarvená stolice, melena
<b>Poruchy jater a žlučových cest:</b>	<i>Vzácné:</i> cholecystitida, žloutenka, porucha funkce jater	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</b>	<i>Časté:</i> vyrážka, pruritus <i>Méně časté:</i> erytém, kopřivka <i>Vzácné:</i> dermatitida, dermatomykóza, deskvamace kůže, pooperační infekce rány	<i>Časté:</i> plenková dermatitida <i>Méně časté:</i> erytém, vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</b>	<i>Vzácné:</i> svalové křeče, bolest ramene	
<b>Poruchy ledvin a močových cest:</b>	<i>Vzácné:</i> infekce močových cest, renální insuficience, akutní renální insuficience	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</b>	<i>Méně časté:</i> vaginitida <i>Vzácné:</i> potrat, krvácení z pohlavních orgánů	

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a mládí (3 měsíce až 17 let)</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</b>	<p><i>Časté:</i> žilní komplikace v místě infuze</p> <p><i>Méně časté:</i> extravazát, bolesti břicha, kandidóza, astenie/únava, mykotická infekce, horečka, edém/otoky, bolesti na hrudi, porucha vnímání chuti</p> <p><i>Vzácné:</i> alergie, zatvrdnutí v místě vpichu injekce, malátnost, peritonitida v oblasti pánve, postižení skléry, synkopy</p>	<p><i>Časté:</i> bolest v místě aplikace infuze</p> <p><i>Méně časté:</i> pálení v místě aplikace infuze, svědění v místě aplikace infuze, erytém v místě aplikace infuze, erytém v místě aplikace injekce, pocit tepla v místě aplikace infuze</p>
<b>Vyšetření:</b>		
<b>Chemie:</b>	<p><i>Časté:</i> zvýšené hodnoty ALT, AST, alkalické fosfatázy</p> <p><i>Méně časté:</i> zvýšení koncentrací celkového bilirubinu v séru, přímého sérového bilirubinu, nepřímého sérového bilirubinu, sérového kreatininu, močoviny v séru, glukózy v séru</p> <p><i>Vzácné:</i> snížení koncentrací bikarbonátu, kreatininu a draslíku v séru; zvýšení koncentrací LDH, fosforu, draslíku v séru</p>	<i>Časté:</i> zvýšení ALT a AST
<b>Hematologie:</b>	<p><i>Časté:</i> zvýšení počtu krevních destiček</p> <p><i>Méně časté:</i> snížení počtu bílých krvinek, krevních destiček, segmentovaných neutrofilů, hemoglobinu a hematokritu; zvýšení počtu eosinofilů, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, protrombinového času, zvýšení počtu segmentovaných neutrofilů a bílých krvinek</p> <p><i>Vzácné:</i> snížení počtu lymfocytů; zvýšení počtu neutrofilů typu „tyček“, lymfocytů, metamyelocytů, monocytů, myelocytů; atypických lymfocytů</p>	<p><i>Časté:</i> snížení počtu neutrofilů</p> <p><i>Méně časté:</i> zvýšení počtu krevních destiček, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, protrombinového času, snížení hemoglobinu</p>
<b>Rozbor moči:</b>	<p><i>Méně časté:</i> zvýšený výskyt bakterií v moči, zvýšený počet bílých krvinek v moči, epitelových buněk v moči a červených krvinek v moči; přítomnost kvasinek v moči</p> <p><i>Vzácné:</i> zvýšení hodnot urobilinogenu</p>	

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a mladiství (3 měsíce až 17 let)</i>
<b>Různé:</b>	<i>Méně časté:</i> pozitivní nález toxinu <i>Clostridium difficile</i>	
<b>Zkušenosti po uvedení na trh:</b>		
<b>Poruchy imunitního systému:</b>	Anafylaxe včetně anafylaktoidní reakce	
<b>Psychiatrické poruchy:</b>	Změny psychického stavu (zahrnující agresivitu, delirium, ztrátu orientace, duševní změny)	
<b>Poruchy nervového systému:</b>	Halucinace, dyskinézie, myoklonie	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</b>	Léková vyrážka s eosinofilií a systémovými symptomy (syndrom DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	

#### 4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné konkrétní informace o léčbě předávkování ertapenemem. Předávkování ertapenemem není pravděpodobné. Intravenózní podávání ertapenemu v dávce 3 g denně po dobu 8 dní zdravým dospělým dobrovolníkům nevedlo k významné toxicitě. V klinických studiích u dospělých nevedlo podání dávky až 3 g za den nedopatřením ke klinicky významným nežádoucím reakcím. V klinických studiích u dětí neměla jednorázová i.v. aplikace dávky 40 mg/kg až do maximální hodnoty 2 g toxické účinky.

V případě předávkování je však nutno léčbu přípravkem INVANZ přerušit a zahájit obecnou podpůrnou léčbu až do vyloučení léku ledvinami.

Ertapenem lze do jisté míry odstranit hemodialýzou (viz bod 5.2); o použití hemodialýzy k léčbě předávkování však nejsou k dispozici žádné informace.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### *Všeobecné vlastnosti*

Farmakoterapeutická skupina: karbapenemy, ATC kód: J01D H03

#### Mechanismus účinku

Po napojení na proteiny vážící penicilin (penicillin binding proteins, PBPs) inhibuje ertapenem syntézu stěn bakteriálních buněk. U *Escherichia coli* je afinita nejsilnější u PBPs 2 a 3.

#### Vztah farmakokinetika/farmakodynamika (PK/PD)

Podobně jako v případě beta-laktamových antimikrobiálních látek bylo v preklinických PK/PD studiích prokázáno, že doba, kdy plazmatická koncentrace ertapenemu překročí MIC infikujícího mikroorganismu, nejvíce koreluje s účinností.

### Mechanismus rezistence

U druhů považovaných za vnímavé vůči ertapenemu nebyla rezistence v surveillanc studiiích prováděných v Evropě častá. U rezistentních izolovaných patogenů byla rezistence vůči jiným antibakteriálním přípravkům karbapenemové skupiny pozorována pouze u některých izolovaných patogenů. Ertapenem je účinně stabilní vůči hydrolýze většinou beta-laktamázových skupin včetně penicilináz, cefalosporináz a beta-laktamáz s rozšířeným spektrem, ne však vůči metalo-beta-laktamázám. Stafylokoky rezistentní vůči meticilinu a enterokoky jsou rezistentní vůči ertapenemu v důsledku necitlivosti na cílové PBP; *P. aeruginosa* a další nefermentující bakterie jsou většinou rezistentní, pravděpodobně v důsledku omezeného průniku a aktivního efluxu.

Rezistence u enterobakterií není častá a lék je většinou účinný proti kmenům s rozšířeným spektrem beta-laktamáz (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL). Rezistence však může být pozorována, jsou-li přítomné ESBL nebo jiné silné beta-laktamázy (např. typy AmpC) ve spojení se sníženou prostupností, vyplývající ze ztráty jednoho nebo více vnějších membránových pórů, nebo se zvýšeně regulovaným efluxem. Rezistence také může nastat při získání beta-laktamáz s významnou karbapenem hydrolyzující aktivitou (např. metalo-beta-laktamázy IMP a VIM nebo typy KPC), i když jsou vzácné.

Mechanismus účinku ertapenemu se liší od mechanismu dalších skupin antibiotik, jako jsou chinolony, aminoglykosidy, makrolidová antibiotika a tetracykliny. Mezi ertapenemem a těmito látkami nedochází k žádné zkřížené rezistenci. Mikroorganismy však mohou vykazovat rezistenci vůči více než jedné skupině antibakteriálních látek, kdy mechanismus účinku je nebo zahrnuje neprostupnost některých sloučenin a/nebo efluxní pumpy.

### Breakpoints

Zlomové body EUCAST MIC (breakpoints) jsou následující

- *Enterobakterie*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  a  $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus A, B, C, G*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  a  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus pneumoniae*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  a  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  a  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *M. catarrhalis*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  a  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Gramnegativní anaeroby*:  $S \leq 1 \text{ mg/l}$  a  $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Druhy, které se nevztahují ke zlomovým bodům*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  a  $R > 1 \text{ mg/l}$

(Pozn.: Citlivost stafylokoků k ertapenemu je odvozena z citlivosti na meticilin.)

Předepisující osoby jsou informovány, že místní breakpointy MIC musí být konzultovány, pokud jsou dostupné.

### Mikrobiologická vnímavost

Prevalence získané rezistence se může lišit geograficky a podle doby pro vybrané kmeny a jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zvláště při léčbě těžkých infekcí. V Evropské unii byly popsány lokalizované shluky infekcí způsobených mikroorganismy rezistentními vůči karbapenemu. Informace uváděné dále poskytují pouze přibližnou orientaci o pravděpodobnosti, zda bude daný mikroorganismus vůči ertapenemu vnímavý nebo ne.

<b>Obykle vnímavé druhy:</b>	
Grampozitivní aeroby: Stafylokoky vnímavé vůči meticilinu (včetně <i>Staphylococcus aureus</i> )* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>	
Gramnegativní aeroby: <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>	
Anaeroby: <i>Bacteroides fragilis</i> a skupina <i>B. fragilis</i> spp.* <i>Clostridium</i> spp.* (mimo <i>C. difficile</i> ) <i>Eubacterium</i> spp.* <i>Fusobacterium</i> spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> spp.*	
<b>Druhy, u kterých může být získaná rezistence problém:</b>	
Stafylokoky rezistentní vůči meticilinu +#	
<b>Původně rezistentní organismy:</b>	
Grampozitivní aeroby: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoky včetně <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i>	
Gramnegativní aeroby: <i>Aeromonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaeroby: <i>Lactobacillus</i> spp.	
Jiné: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Legionella</i> spp.	

\*Aktivita byla uspokojivě prokázána v klinických studiích.

†Účinnost přípravku INVANZ při léčbě pneumonie získané v komunitě vyvolané penicilin-rezistentním streptokokem *Streptococcus pneumoniae* nebyla stanovena.

+ četnost získané rezistence > 50 % v některých členských státech  
 # Stafylokoky rezistentní vůči meticilinu (včetně MRSA) jsou vždy rezistentní na beta-laktamázy.

### Zprávy z klinických studií

#### Účinnost v pediatrických studiích

Ertapenem byl hodnocen primárně z hlediska bezpečnosti u dětí a sekundárně z hlediska účinnosti v randomizovaných srovnávacích, multicentrických studiích u pacientů ve věku od 3 měsíců do 17 let. Podíl pacientů s kladnou klinickou odpovědí hodnocenou při návštěvě následující po léčbě v klinické MITT populaci je znázorněn níže:

Skupina onemocnění <sup>†</sup>	Věkové rozvrstvení	Ertapenem		Ceftriaxon	
		n/m	%	n/m	%
Pneumonie získaná v komunitě (CAP-Community Acquired Pneumonia)	3 až 23 měsíců	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 až 12 let	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 až 17 let	3/3	100,0	3/3	100,0
Skupina onemocnění	Věkové rozvrstvení	Ertapenem		Tikarcilin/klavulanát	
		n/m	%	n/m	%
Nitrobřišní infekce (IAI-Intraabdominal Infections)	2 až 12 let	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 až 17 let	15/16	93,8	4/6	66,7
Akutní infekce v oblasti pánve (API- Acute Pelvic Infections)	13 až 17 let	25/25	100,0	8/8	100,0
<sup>†</sup> Zahrnuje 9 pacientů ve skupině s ertapenemem (7 CAP a 2 IAI), 2 pacienty ve skupině s ceftriaxonem (2 CAP) a 1 pacienta s IAI ve skupině s tikarcilinem/klavulanátem se sekundární bakteriemi při vstupu do studie.					

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Plazmatické koncentrace

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30 - minutové intravenózní infuzi 1 g dávky zdravým mladým dospělým jedincům (ve věku 25 až 45 let) byly 155 µg/ml ( $C_{max}$ ) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 9 µg/ml 12 hodin po podání dávky a 1 µg/ml 24 hodin po podání dávky.

Plocha pod křivkou koncentrace v plazmě (area under the curve, AUC) ertapenemu u dospělých se zvětšuje téměř úměrně dávce v rozmezí dávky od 0,5 do 2 g.

Po opakovaných intravenózních dávkách dospělým v rozmezí od 0,5 do 2 g denně nedochází ke kumulaci ertapenemu.

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30-minutové intravenózní infuzi v dávce 15 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) pacientům ve věku 3 až 23 měsíců byly 103,8 mikrogramu/ml

( $C_{\max}$ ) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 13,5 mikrogramu/ml 6 hodin po podání dávky a 2,5 mikrogramu/ml 12 hodin po podání dávky.

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30-minutové intravenózní infuzi v dávce 15 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) pacientům ve věku 2 až 12 let byly 113,2 mikrogramu/ml ( $C_{\max}$ ) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 12,8 mikrogramu/ml 6 hodin po podání dávky a 3,0 mikrogramu/ml 12 hodin po podání dávky.

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30-minutové intravenózní infuzi v dávce 20 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) pacientům ve věku 13 až 17 let byly 170,4 mikrogramu/ml ( $C_{\max}$ ) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 7,0 mikrogramu/ml 12 hodin po podání dávky a 1,1 mikrogramu/ml 24 hodin po podání dávky.

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30-minutové intravenózní infuzi v dávce 1 g třem pacientům ve věku 13 až 17 let byly 155,9 mikrogramu/ml ( $C_{\max}$ ) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze) a 6,2 mikrogramu/ml 12 hodin po podání dávky.

### Distribuce

Ertapenem se ve vysoké míře váže na proteiny v lidské plazmě. U zdravých mladých dospělých (ve věku 25 až 45 let) se vazba ertapenemu na proteiny snižuje se zvyšováním plazmatických koncentrací, a to přibližně od hodnoty 95 % při přibližné plazmatické koncentraci < 50 µg/ml k přibližně 92 % při přibližné plazmatické koncentraci 155 µg/ml (průměrná koncentrace dosažená na konci infuze po intravenózní aplikaci 1 g).

Distribuční objem ( $V_{\text{dss}}$ ) ertapenemu u dospělých je přibližně 8 litrů (0,11 litru/kg) a přibližně 0,2 litru/kg u dětských pacientů ve věku 3 měsíce až 12 let a přibližně 0,16 litru/kg u dětských pacientů ve věku 13 až 17 let.

Koncentrace ertapenemu dosažené u dospělých v tekutině puchýřů na kůži v každém bodu odběru vzorku třetí den po intravenózní aplikaci 1 g denně vykazovaly poměr AUC v tekutině puchýřů na kůži: AUC v plazmě 0,61.

*In vitro* studie ukazují, že účinek ertapenemu na vazbu léčiv vázajících se ve vysoké míře na proteiny v plazmě (warfarin, ethinylestradiol a norethisteron) je malý. Změna velikosti vazby při maximálních plazmatických koncentracích po dávce 1 g byla <12 %. *In vivo* probenecid (500 mg každých 6 hodin) snížil velikost vázané frakce ertapenemu v plazmě na konci infuze u jedinců po jednorázové aplikaci 1 g přibližně z 91 % na přibližně 87 %. Předpokládá se, že účinky této změny jsou přechodné. Klinicky významná interakce v důsledku vytěsňování jiného léčiva ertapenemem nebo ertapenemu jiným léčivem není pravděpodobná.

*In vitro* studie ukazují, že ertapenem neinhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu ani vinblastinu, a že ertapenem není substrátem glykoproteinem P zprostředkovaného transportu.

### Metabolismus

U zdravých mladých dospělých ve věku 23 až 49 let po intravenózní infuzi radioaktivně značeného 1 g ertapenemu závisí radioaktivita plazmy převážně (z 94 %) na ertapenemu. Hlavním metabolitem ertapenemu je derivát s otevřeným kruhem, vytvořený hydrolýzou beta-laktamového kruhu, zprostředkovanou dehydropeptidázou I.

*In vitro* studie lidských jaterních mikrozomů ukazují, že ertapenem neinhibuje metabolismus zprostředkovaný některou z šesti hlavních izoform CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4.

### Vylučování

Po intravenózním podání 1 g dávky radioaktivně značeného ertapenemu zdravým mladým dospělým (ve věku 23 až 49 let) lze přibližně 80 % aktivity zjistit v moči a 10 % ve stolici. Z 80 % zjištěných v moči se přibližně 38 % ertapenemu objevuje v nezměněné podobě a přibližně 37 % v podobě metabolitu s otevřeným kruhem.

U mladých zdravých dospělých (ve věku 18 až 49 let) a pacientů ve věku 13 až 17 let je po intravenózní aplikaci 1 g dávky průměrný plazmatický poločas přibližně 4 hodiny. Průměrný plazmatický poločas u dětí ve věku 3 měsíce až 12 let je přibližně 2,5 hodiny. Průměrné koncentrace ertapenemu v moči překračují v době 0 až 2 hodiny po podání dávky 984 µg/ml a v době 12 až 24 hodin po podání dávky 52 µg/ml.

### Speciální populace

#### Pohlaví

Plazmatické koncentrace ertapenemu jsou u mužů a u žen srovnatelné.

#### Starší osoby

Plazmatické koncentrace po intravenózní aplikaci ertapenemu v dávce 1 g a 2 g jsou mírně vyšší (přibližně 39 % a 22 %, v uvedeném pořadí) u zdravých starších dospělých ( $\geq 65$  let) než u mladých dospělých ( $<65$  let). U starších pacientů bez pokročilé renální insuficience není nutné dávku nijak upravovat.

#### Dětsí pacienti

Plazmatické koncentrace ertapenemu jsou u dětských pacientů ve věku 13 až 17 let po podání 1 g intravenózní dávky jednou denně srovnatelné s dospělými.

Po dávce 20 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) byly farmakokinetické hodnoty pacientů ve věku od 13 do 17 let celkově srovnatelné s hodnotami zdravých mladých dospělých. Aby bylo možno odhadnout farmakokinetické údaje, pokud by všem pacientům v uvedené věkové skupině byla podána dávka 1 g, byly farmakokinetické údaje vypočítány s korekcí na 1 g dávku při předpokládané linearitě. Srovnání výsledků ukazuje, že dávka 1 g ertapenemu jednou denně zajišťuje u pacientů ve věku od 13 do 17 let farmakokinetický profil srovnatelný s farmakokinetickým profilem dospělých osob. Poměry hodnot (13 – 17 let/dospělí) činily 0,99 u AUC, 1,20 u koncentrací na konci infuze a 0,84 u koncentrací uprostřed dávkovacího intervalu.

Plazmatické koncentrace uprostřed dávkovacího intervalu po jednorázové intravenózní dávce 15 mg/kg ertapenemu aplikované pacientům ve věku 3 měsíce až 12 let jsou srovnatelné s plazmatickými koncentracemi uprostřed dávkovacího intervalu po intravenózní dávce 1 g jednou denně u dospělých (viz Plazmatické koncentrace). Plazmatická clearance (ml/min/kg) ertapenemu u pacientů ve věku 3 měsíce až 12 let je ve srovnání s dospělými přibližně dvojnásobná. Při dávce 15 mg/kg byly hodnoty AUC a plazmatické koncentrace uprostřed dávkovacího intervalu u pacientů ve věku 3 měsíce až 12 let srovnatelné s těmito hodnotami u mladých zdravých dospělých, kteří dostali 1 g intravenózní dávku ertapenemu.

#### Jaterní insuficience

Farmakokinetika ertapenemu u pacientů s jaterní nedostatečností nebyla stanovena. Vzhledem k omezenému metabolismu ertapenemu v játrech se nepředpokládá, že by jeho farmakokinetika byla poruchou funkce jater ovlivněna. U pacientů s poruchou jaterních funkcí se proto žádná úprava dávky nedoporučuje.

### Renální insuficience

Po intravenózní jednorázové aplikaci 1 g dávky ertapenemu dospělým jsou hodnoty AUC celkového ertapenemu (vázaného i nevázaného) a nevázaného ertapenemu u pacientů s mírnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 60 až 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) podobné jako u zdravých jedinců (ve věku 25 až 82 let). Hodnoty AUC celkového ertapenemu a nevázaného ertapenemu jsou u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 31 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ve srovnání se zdravými jedinci zvýšené přibližně 1,5-krát a 1,8-krát (v uvedeném pořadí). Hodnoty AUC celkového ertapenemu a nevázaného ertapenemu jsou u pacientů s pokročilou renální insuficiencí (clearance kreatininu 5 až 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ve srovnání se zdravými jedinci zvýšené přibližně 2,6-krát a 3,4-krát (v uvedeném pořadí). Hodnoty AUC celkového ertapenemu a nevázaného ertapenemu jsou u pacientů potřebujících hemodialýzu v období mezi procedurami ve srovnání se zdravými jedinci zvýšené přibližně 2,9-krát a 6-krát (v uvedeném pořadí). Po intravenózní jednorázové aplikaci 1 g dávky těsně před hemodialýzou lze přibližně 30 % dávky nalézt v dialyzátu. Nejsou k dispozici žádné údaje o dětských pacientech s renální insuficiencí.

Žádné údaje ohledně bezpečnosti a účinnosti ertapenemu u pacientů s pokročilou renální insuficiencí a pacientů potřebujících hemodialýzu, které by mohly orientačně sloužit při doporučení dávkování, nejsou k dispozici. Ertapenem se proto u těchto pacientů nesmí používat.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U potkanů, jimž byly podány vysoké dávky ertapenemu, se však objevily snížené počty neutrofilů; toto zjištění nicméně nebylo považováno za významné z hlediska bezpečnosti. Dlouhodobé studie se zvířaty k hodnocení karcinogenního potenciálu ertapenemu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydrogenuhlíčan sodný (E500).

Hydroxid sodný (E524) k úpravě pH na hodnotu 7,5.

### **6.2 Inkompatibility**

Nepoužívejte k rozpouštění ani aplikaci sodné soli ertapenemu rozpouštědla ani infuzní tekutiny obsahující dextransy.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po rozpuštění:

Naředěné roztoky je nutno použít okamžitě. Pokud se nepoužijí okamžitě, odpovídá za dobu uchovávání před použitím uživatel. Naředěné roztoky (přibližně 20 mg/ml ertapenemu) jsou při pokojové teplotě (25°C) fyzikálně i chemicky stabilní po dobu 6 hodin nebo při teplotě 2 až 8°C po dobu 24 hodin (v chladničce). Roztoky je nutno použít do 4 hodin po vyjmutí z chladničky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Podmínky uchovávání po naředění viz bod 6.3.

Roztoky přípravku INVANZ nezmrazujte.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

20 ml injekční lahvička ze skla typu I se šedivou zátkou z butylu a s víčkem z bílé umělé hmoty na krytu z barvené hliníkové pásky.

Dodáváno v baleních po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Návod k použití:

Pouze pro jednorázové použití.

Rozpuštěné roztoky je nutno okamžitě po přípravě naředit v 0,9% roztoku chloridu sodného 9 mg/ml.

##### Příprava pro intravenózní podání:

**INVANZ je nutno před aplikací rozpustit a pak naředit.**

**Dospělí a mladiství (věk 13 až 17 let):**

**1. Rozpuštění:**

Rozpusťte obsah 1 g injekční lahvičky přípravku INVANZ v 10 ml vody na injekci nebo 0,9% roztoku chloridu sodného 9 mg/ml, získáte tak rozpuštěný roztok o koncentraci přibližně 100 mg/ml. Dobře protřepejte, aby se přípravek rozpustil (viz bod 6.4).

**2. Naředění:**

Pro rozpouštědlo v 50 ml vaku: K získání 1 g dávky okamžitě přeneste rozpuštěný obsah lahvičky do 50 ml vaku 0,9% roztoku chloridu sodného 9 mg/ml nebo

Pro rozpouštědlo v 50 ml lahvi: K získání 1 g dávky odpusťte 10 ml z 50 ml lahve 0,9% roztoku chloridu sodného 9 mg/ml a znehodnoťte. Přeneste obsah rozpuštěné 1 g lahvičky přípravku INVANZ do 50 ml lahve 0,9% roztoku chloridu sodného 9 mg/ml.

**3. Infuze:**

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

**Děti (věk 3 měsíce až 12 let):**

**1. Rozpuštění:**

Rozpusťte obsah 1 g injekční lahvičky přípravku INVANZ v 10 ml vody na injekci nebo 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), získáte tak rozpuštěný roztok o koncentraci přibližně 100 mg/ml. Dobře protřepejte, aby se přípravek rozpustil (viz bod 6.4).

**2. Naředění:**

Pro vak s rozpouštědlem: Přeneste objem rovnající se 15 mg/kg tělesné hmotnosti (nepřekročit hodnotu 1 g/den) do vaku s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) k získání konečné koncentrace 20 mg/ml nebo koncentrace nižší; nebo

Pro lahvičku s rozpouštědlem: Přeneste objem rovnající se 15 mg/kg tělesné hmotnosti (nepřekročit hodnotu 1 g/den) do lahvičky s 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) k získání konečné koncentrace 20 mg/ml nebo koncentrace nižší.

**3. Infuze:**

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

Kompatibilita přípravku INVANZ s intravenózními roztoky obsahujícími heparin sodný a chlorid draselný byla prokázána.

Rozpuštěné roztoky je nutno před aplikací – pokud to vnitřní obal umožní – vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a nejsou zbarveny. Roztoky přípravku INVANZ jsou bezbarvé až světle žluté. Barevné odstíny v tomto rozmezí neovlivňují účinnost.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/216/001

EU/1/02/216/002

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. dubna 2002

Datum posledního prodloužení: 18. dubna 2007

**10. DATUM REVIZE TEXTU : 28/072010**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.