

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INVANZ<sup>®</sup> 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

---

<sup>®</sup> Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

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
- 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 alergeny v anamnéze. Před zahájením terapie ertapenemem je nutno pečlivě ověřit předchozí reakce přecitlivělosti na peniciliny, cefalosporiny, další beta-laktamová antibiotika a další alergeny (viz bod 4.3). Pokud dojde k alergické reakci na ertapenem, přerušete okamžitě léčbu. **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.

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 bakteriemie); deset pacientek mělo bakteriemii. 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).

Penemové a karbapenemové antibakteriální přípravky mohou snižovat sérové koncentrace kyseliny valproové. Monitorování sérových koncentrací kyseliny valproové je nutno zvážit v případě, kdy se má ertapenem podávat současně s kyselinou valproovou.

#### **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>Infekční a parazitární onemocnění:</b>	<i>Méně časté:</i> kandidóza ústní dutiny	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému:</b>	<i>Vzácné:</i> neutropenie, trombocytopenie	

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a mladiství (3 měsíce až 17 let)</i>
<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 podkoží:</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 pohybového systému 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 choroby prsů:</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 mladiství (3 měsíce až 17 let)</i>
<b>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:</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>Nálezy laboratorních 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>	
<b>Různé:</b>	<i>Méně časté:</i> pozitivní nález toxinu <i>Clostridium difficile</i>	

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a mladiství (3 měsíce až 17 let)</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, dyskinezie, myoklonie	

#### 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 vázící 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 surveillance studiích 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 hydrolyze 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 breakpoints 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>Obvykle vnímavé druhy:</b>	
Gram pozitivní aeroby: Stafylokoky vnímavé vůči meticilinu (včetně <i>Staphylococcus aureus</i> )* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>	

<b><i>Obvykle vnímavé druhy:</i></b>	
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><i>Druhy, u kterých může být získaná rezistence problém:</i></b>	
Stafylokoky rezistentní vůči meticilinu + #	
<b><i>Původně rezistentní organismy:</i></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 ( $V_{dss}$ ) 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**

Hydrogenuhličitan 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 dextrózu.

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 uchování 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 uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Podmínky uchování 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: 28/08/2009**

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

CS EMEA/H/C/389/II/030