

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

INVANZ 1 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 1,0 g ertapenema.

Pomožna snov z znanim učinkom: en 1,0 g odmerek vsebuje približno 6,0 mEq natrija (približno 137 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
bel do sivobel prašek

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### *Zdravljenje*

Zdravilo INVANZ je indicirano pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 mesecev do 17 let) in odraslih za zdravljenje naslednjih okužb, če jih povzročajo bakterije, ki so ali ki so zelo verjetno občutljive za ertapenem, in kadar je potrebno parenteralno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- okužb v trebušni votlini,
- zunaj-bolnišnične pljučnice,
- akutnih okužb v ginekologiji,
- okužb kože in mehkih tkiv v okviru diabetične noge (glejte poglavje 4.4).

#### *Preventiva*

Zdravilo INVANZ je pri odraslih indicirano za preventivo pred okužbo po elektivnem kirurškem posegu v kolorektalnem področju (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati moramo uradne smernice za uporabo protibakterijskih učinkovin.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

#### *Zdravljenje*

*Odrasli in mladostniki (stari od 13 do 17 let):* Odmerek zdravila INVANZ je 1 gram (g), ki ga bolnik enkrat dnevno dobi intravensko (glejte poglavje 6.6).

*Dojenčki in otroci (stari od 3 mesecev do 12 let):* Odmerek zdravila INVANZ je 15 mg/kg dvakrat na dan (ne sme preseči 1 g/dan) intravensko (glejte poglavje 6.6).

#### *Preventiva*

*Odrasli:* Priporočeni odmerek za preventivo pred okužbami na mestu kirurškega posega po elektivnem kirurškem posegu v kolorektalnem področju je 1 g v obliki enojnega intravenskega odmerka, ki mora biti zaključen znotraj 1 ure pred kirurško incizijo.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila INVANZ pri otrocih, starih manj kot 3 mesece, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

#### *Ledvična okvara*

INVANZ lahko uporabljamo za zdravljenje okužb pri odraslih bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  odmerjanja ni treba prilagoditi. Podatkov o varnosti in učinkovitosti ertapenema pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni dovolj, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje. Zato se ertapenem pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.2). Podatkov za otroke in mladostnike z ledvično okvaro ni.

#### *Bolniki na hemodializi*

Podatkov o varnosti in učinkovitosti ertapenema pri bolnikih na hemodializi ni dovolj, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje. Zato se ertapenem pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z okvaro jetrne funkcije prilagoditve odmerka posebej ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši bolniki*

Bolniki naj dobijo priporočeni odmerek zdravila INVANZ, razen v primerih hude ledvične okvare (glejte *Ledvična okvara*).

#### Način uporabe

*Intravenska uporaba:* Zdravilo INVANZ je treba infundirati 30 minut.

Običajno trajanje zdravljenja z zdravilom INVANZ je 3 do 14 dni, vendar je lahko različno glede na tip in resnost okužbe ter njenega povzročitelja (povzročiteljev). Ko je klinično indicirano, lahko v primeru kliničnega izboljšanja zdravilo zamenjamo z ustreznim peroralnim antibiotikom.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost za katerikoli drug karbapenemski antibiotik.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za katerikoli drug betalaktamski antibiotik (npr. za peniciline ali cefalosporine).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so se zdravili z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o hudih in občasno smrtnih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcijah. Te reakcije so verjetnejše pri posameznikih z anamnezo preobčutljivosti za več alergenov. Pred začetkom zdravljenja z ertapenemom je potrebno skrbno preveriti podatke o preteklih preobčutljivostnih reakcijah na peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike in druge alergene (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi alergijska reakcija na ertapenem (glejte poglavje 4.8), takoj prekinite zdravljenje. **Hude anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

##### Superinfekcije

Ob dolgotrajnem zdravljenju z ertapenemom lahko pride do razrasta neobčutljivih organizmov. Večkrat je treba oceniti bolnikovo stanje. Če med zdravljenjem pride do superinfekcije, je treba primerno ukrepati.

##### Z antibiotikom povezan kolitis

Pri ertapenemu so poročali o z antibiotikom povezanim kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, ki je lahko blag do življenjsko nevaren. Zato je pomembno, da na tako diagnozo pomislimo pri bolnikih, pri katerih se ob jemanju antibiotikov pojavi driska. Treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom INVANZ in specifičnem zdravljenju za *Clostridium difficile*. Ne smemo uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

##### Epileptični napadi

Med kliničnim preskušanjem pri odraslih bolnikih, ki so se zdravili z ertapenemom (1 g enkrat na dan), so tekom zdravljenja ali v 14-dnevnem obdobju spremljanja po njem, poročali o epileptičnih napadih. Epileptični napadi so se najpogosteje pojavili pri starejših bolnikih, pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi centralnega živčnega sistema (CŽS) (npr. lezije v možganih ali epileptični napadi v anamnezi) in/ali oslABLJENO ledvično funkcijo. Do podobnih opažanj so prišli tudi v obdobju trženja zdravila.

##### Sočasna uporaba z valprojsko kislino

Sočasne uporabe ertapenema in valprojske kisline/natrijevega valproata ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

##### Izpostavljenost sub-optimalnim koncentracijam

Glede na podatke, ki so na voljo, ni moč izključiti, da so v redkih primerih kirurške intervencije, ki presega 4 ure, bolniki lahko izpostavljeni sub-optimalnim koncentracijam ertapenema in je zato tveganje za neuspešnost zdravljenja večja. V takšnih neobičajnih primerih je zato potrebna previdnost.

##### Pomožna snov

To zdravilo vsebuje približno 6,0 mEq (približno 137 mg) natrija na 1,0 g odmerka. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

##### Pozornost pri uporabi pri posebnih populacijah

Izkušnje pri uporabi ertapenema za zdravljenje hudih okužb so omejene. V kliničnih študijah zdravljenja zunaj-bolnišnične pljučnice pri odraslih je imelo 25 % bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so se zdravili z ertapenemom, hudo bolezen (opredeljeno z indeksom ocene teže pljučnice > III). V klinični študiji zdravljenja akutnih ginekoloških okužb pri odraslih je imelo 26 % bolnic, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so se zdravile z ertapenemom, hudo bolezen

(opredeljeno s telesno temperaturo  $\geq 39$  °C in/ali z bakteriemijo); deset bolnic je imelo bakteriemijo. Med odraslimi bolniki, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so se zdravili z ertapenemom, jih je v klinični študiji zdravljenja okužb v trebušni votlini 30 % imelo generalizirani peritonitis in 39 % okužbe drugih organov razen slepiča, vključno z želodcem, dvanajstnikom, tankim črevesom, kolonom in žolčnikom. Število vključenih bolnikov s seštevkom APACHE II  $\geq 15$ , ki jih je bilo mogoče oceniti, je bilo omejeno, in učinkovitost pri teh bolnikih ni bila dokazana.

Učinkovitost zdravila INVANZ pri zdravljenju zunaj-bolnišnične pljučnice, ki jo povzroča na penicilin odporen *Streptococcus pneumoniae*, ni bila dokazana.

Učinkovitost ertapenema pri zdravljenju okužb diabetične noge ob sočasnem osteomielitisu ni bila dokazana.

Pri otrocih, mlajših od dveh let, je z ertapenemom relativno malo izkušenj. V tej starostni skupini je potrebna posebna skrb, da ugotovimo občutljivost povzročitelja/povzročiteljev okužbe na ertapenem. Za otroke, mlajše od 3 mesecev, podatkov ni na voljo.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije zaradi zavore izločanja zdravil preko glikoproteina P in CYP niso verjetne (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasni uporabi valprojske kisline in karbapenemskih antibiotikov so poročali o znižanju koncentracij valprojske kisline, pri čemer lahko le te padejo pod terapevtsko območje. Znižane koncentracije valprojske kisline lahko vodijo do nezadostnega nadzora nad napadi krčev, zato sočasne uporabe ertapenema in valprojske kisline/natrijevega valproata ne priporočamo. Razmisliti je treba o alternativnem protibakterijskem ali protikonvulzijskem zdravljenju.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah niso izvedli. Študije na živalih ne kažejo posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali poporodni razvoj. Vendar pa se ertapenema med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje za plod.

##### Dojenje

Ertapenem se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenčku matere med zdravljenjem z ertapenemom ne smejo dojiti.

##### Plodnost

Ustreznih in dobro kontroliranih študij o učinku ertapenema na plodnost žensk in moških niso izvedli. Predklinične študije ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Zdravilo INVANZ lahko vpliva na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je treba obvestiti o tem, da so ob uporabi zdravila INVANZ poročali o omotici in zaspanosti (glejte poglavje 4.8)

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

##### *Odrasli*

V kliničnih študijah se je z ertapenemom skupno zdravilo več kot 2.200 bolnikov, med njimi jih je več kot 2.150 dobivalo odmere 1 g ertapenema. O neželenih učinkih (t.j. tistih, ki so bili po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali zagotovo povezani z zdravilom) so poročali pri približno 20 % bolnikov, zdravljenih z ertapenemom. Zdravljenje so zaradi neželenih učinkov prekinili pri 1,3 % bolnikov. Dodatno je v klinični študiji o preventivi pred okužbami po kirurškem posegu v kolorektalnem področju ertapenem v obliki enojnega 1 g odmerka pred kirurškim posegom prejelo 476 bolnikov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z zdravilom INVANZ, so bili najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem in v 14 dnevnom obdobju spremljanja po koncu zdravljenja naslednji: driska (4,8 %), zapleti v zvezi z veno, v katero je bila nameščena infuzija (4,5 %) in navzea (2,8 %).

Pri bolnikih, ki so dobivali samo zdravilo INVANZ, so med zdravljenjem in v 14 dnevnom obdobju spremljanja po koncu zdravljenja najpogosteje poročali o naslednjih laboratorijskih nepravilnostih: dvig ALT (4,6 %), AST (4,6 %), alkalne fosfataze (3,8 %) in števila trombocitov (3,0 %).

##### *Pediatrična populacija (starost od 3 mesecev do 17 let):*

V kliničnih študijah se je z ertapenemom skupno zdravilo 384 bolnikov. Celovit varnostni profil je primerljiv s tistim pri odraslih bolnikih. O neželenih učinkih (t.j. tistih, ki so bili po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali zagotovo povezani z zdravilom) so poročali pri približno 20,8 % bolnikov zdravljenih z ertapenemom. Zdravljenje so zaradi neželenih učinkov prekinili pri 0,5 % bolnikov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z zdravilom INVANZ, so bili najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem in v 14 - dnevnom obdobju spremljanja po koncu zdravljenja naslednji: driska (5,2 %) in bolečina na vbodnem mestu infuzije (6,1 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z zdravilom INVANZ, so med zdravljenjem in v 14 dnevnom obdobju spremljanja po koncu zdravljenja najpogosteje poročali o naslednjih laboratorijskih nepravilnostih: padec števila nevtrofilcev (3,0 %) ter dvig ALT (2,9 %) in dvig AST (2,8 %).

##### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so dobivali samo zdravilo INVANZ, so med zdravljenjem in v 14 dnevnom obdobju spremljanja po koncu zdravljenja poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

	<b><i>Odrasli, stari 18 let in več</i></b>	<b><i>Otroci in mladostniki (stari od 3 mesecev do 17 let)</i></b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<p><i>Občasni:</i> kandidoza v ustni votlini, kandidoza, glivična okužba, pseudomembranski enterokolitis, vaginitis</p> <p><i>Redki:</i> pljučnica, dermatomikoze, postoperativne okužbe ran, okužba sečil</p>	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<i>Redki:</i> nevtropenija, trombocitopenija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<p><i>Redki:</i> alergija</p> <p><i>Neznana:</i> anafilaksija vključno z anafilaktoidnimi reakcijami</p>	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<p><i>Občasni:</i> anoreksija</p> <p><i>Redki:</i> hipoglikemija</p>	
<b>Psihiatrične motnje</b>	<p><i>Občasni:</i> nespečnost, zmedenost</p> <p><i>Redki:</i> vznemirjenost, anksioznost, depresija</p> <p><i>Neznana:</i> spremenjeno duševno stanje (vključno z agresivnostjo, delirijem, dezorientiranostjo, spremembami duševnega stanja)</p>	<i>Neznana:</i> spremenjeno duševno stanje (vključno z agresivnostjo)
<b>Bolezni živčevja</b>	<p><i>Pogosti:</i> glavobol</p> <p><i>Občasni:</i> omotica, zaspanost, spremenjen okus, epileptični napad (glejte poglavje 4.4)</p> <p><i>Redki:</i> tremor, sinkopa</p> <p><i>Neznana:</i> halucinacije, diskinezija, mioklonus</p>	<p><i>Občasni:</i> glavobol</p> <p><i>Neznana:</i> halucinacije</p>
<b>Očesne bolezni</b>	<i>Redki:</i> spremembe beločnice	
<b>Srčne bolezni</b>	<p><i>Občasni:</i> sinusna bradikardija</p> <p><i>Redki:</i> aritmija, tahikardija</p>	
<b>Žilne bolezni</b>	<p><i>Pogosti:</i> zapleti v zvezi z veno, v katero je bila nameščena infuzija, flebitis/tromboflebitis</p> <p><i>Občasni:</i> hipotenzija</p> <p><i>Redki:</i> krvavitev, zvišan krvni tlak</p>	<i>Občasni:</i> valovi vročine, hipertenzija

	<b><i>Odrasli, stari 18 let in več</i></b>	<b><i>Otroci in mladostniki (stari od 3 mesecev do 17 let)</i></b>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<i>Občasni:</i> dispneja, nelagodje v žrelu  <i>Redki:</i> kongestija nosne sluznice, kašelj, krvavitev iz nosu, poki/hropci, piskanje	
<b>Bolezni prebavil</b>	<i>Pogosti:</i> driska, navzea, bruhanje  <i>Občasni:</i> zaprtje, regurgitacija kisline, suha usta, dispepsija, bolečina v trebuhu  <i>Redki:</i> disfagija, inkontinenca blata, peritonitis v medenici	<i>Pogosti:</i> driska  <i>Občasni:</i> spremenjena barva blata, melena
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<i>Redki:</i> holecistitis, zlatenica, motnje v delovanju jeter	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<i>Pogosti:</i> izpuščaj, srbež  <i>Občasni:</i> eritem, utrikarija  <i>Redki:</i> dermatitis, luščenje  <i>Neznana:</i> z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)	<i>Pogosti:</i> plenični dermatitis  <i>Občasni:</i> eritem, izpuščaj, petehije
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<i>Redki:</i> mišični krč, bolečina v ramenu  <i>Neznana:</i> mišična šibkost	
<b>Bolezni sečil</b>	<i>Redki:</i> ledvična insuficienca, akutna ledvična insuficienca	
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>	<i>Redki:</i> splav	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	<i>Redki:</i> krvavitev iz rodil	

	<b><i>Odrasli, stari 18 let in več</i></b>	<b><i>Otroci in mladostniki (stari od 3 mesecev do 17 let)</i></b>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<p><i>Občasni:</i> ektravazacija, astenija/utrujenost, zvišana telesna temperature, edem/otekanje, bolečina v prsih</p> <p><i>Redki:</i> induracija na mestu vboda, občutek slabosti</p>	<p><i>Pogosti:</i> bolečina na mestu infuzije</p> <p><i>Občasni:</i> pekoč občutek, srbenje in eritem na mestu infuzije, eritem na mestu vboda, občutek toplote na mestu infuzije</p>
<b>Preiskave</b>		
<b>Kemijske</b>	<p><i>Pogosti:</i> zvišanje vrednosti ALT, AST, alkalne fosfataze</p> <p><i>Občasni:</i> dvig celokupnega serumskega bilirubina, direktnega serumskega bilirubina, indirektnega serumskega bilirubina, serumskega kreatinina, serumske sečnine, serumske glukoze</p> <p><i>Redki:</i> znižanje serumskega bikarbonata, serumskega kreatinina, serumske sečnine in serumskega kalija; zvišanje serumskega LDH, serumskega fosforja, serumskega kalija</p>	<p><i>Pogosti:</i> zvišanje vrednosti ALT in AST</p>
<b>Hematološke</b>	<p><i>Pogosti:</i> povečanje števila trombocitov</p> <p><i>Občasni:</i> zmanjšanje števila belih krvnih celic, trombocitov, segmentiranih nevtrofilcev, hemoglobina in hematokrita; povečanje števila eozinofilcev, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, protrombinskega časa, povečanje števila segmentiranih nevtrofilcev in belih krvnih celic</p> <p><i>Redki:</i> zmanjšanje števila limfocitov, povečanje števila paličastih nevtrofilcev,</p>	<p><i>Pogosti:</i> zmanjšanje števila nevtrofilcev</p> <p><i>Občasni:</i> povečanje števila trombocitov, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, protrombinskega časa, znižanje hemoglobina</p>

### **Odrasli, stari 18 let in več**

### **Otroci in mladostniki**

**(stari od 3 mesecev do 17 let)**

	limfocitov, metamielocitov, monocitov, mielocitov, atipični limfociti
<b>Analize urina</b>	<i>Občasni:</i> povečanje števila bakterij v urinu, belih krvnih celic v urinu, epitelnih celic v urinu in rdečih krvnih celic v urinu, prisotnost glivic v urinu <i>Redki:</i> zvišanje urobilinogena
<b>Mešane</b>	<i>Občasni:</i> pozitiven toksin <i>Clostridium difficile</i>

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja ertapenema ni na voljo. Preveliko odmerjanje ertapenema je malo verjetno. Pri zdravih odraslih prostovoljcih, ki so 8 dni dobivali 3-gramski dnevni odmerek ertapenema intravensko, ni prišlo do pomembne toksičnosti. V kliničnih študijah pri odraslih pri nenamernih odmerkih do 3 g dnevno ni prišlo do klinično pomembnih neželenih učinkov. V kliničnih študijah pri otrocih pri enem intravenskem (i.v.) odmerku 40 mg/kg do največ 2 g ni prišlo do toksičnega učinka.

Vendar pa je treba v primeru prevelikega odmerjanja zdravljenje z zdravilom INVANZ prekiniti in uvesti splošno podporno zdravljenje, dokler se zdravilo ne izloči skozi ledvice.

Ertapenem se v določeni meri lahko odstrani s hemodializo (glejte poglavje 5.2), nimamo pa podatkov o uporabi hemodialize za zdravljenje prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

#### ***Splošne značilnosti***

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki, oznaka ATC: J01D H03

#### **Mehanizem delovanja**

Ertapenem zavira sintezo celične stene bakterij po vezavi na penicilin vezavne beljakovine (PVB). Pri *Escherichii coli* je afiniteta najmočnejša za PVB 2 in 3.

#### **Farmakokinetično/farmakodinamično (FK/FD) razmerje**

Podobno kot pri drugih beta-laktamskih antibiotikih so v predkliničnih študijah FK/FD ertapenema ugotovili, da čas, ko plazemska koncentracija ertapenema presega MIK povzročitelja okužbe, najbolje sovпада z učinkovitostjo.

### Mehanizem odpornosti

Pri vrstah, ki naj bi bile občutljive na ertapenem, so odpornost v študijah preživetja v Evropi ugotovili le redko. Pri nekaterih odpornih izolatih so ugotovili tudi odpornost za druge antibiotike iz razreda karbapenemov, ne pa pri vseh. Ertapenem je učinkovito odporen za hidrolizo z večino razredov beta-laktamaz, vključno s penicilinazami, cefalosporinazami in beta-laktamazami z razširjenim spektrom, ne pa z metalo-beta-laktamazami.

Meticilin-rezistentni stafilokoki in enterokoki so zaradi tarčne PVB neobčutljivosti odporni na ertapenem; *P. Aeruginosa* in druge ne-fermentativne bakterije so običajno odporne, verjetno zaradi omejene penetracije in aktivnega odtoka.

Odpornost na enterobakterije ni običajna in ertapenem navadno deluje proti vrstam z razširjenim beta-laktamaznim spektrom (extended-spectrum beta-lactamases - ESBL). Do odpornosti lahko pride v kombinaciji ESBL ali drugih močnih beta-laktamaz (npr. AmpC tipi) z zmanjšano permeabilnostjo, ki je posledica izgube enega ali več zunanjih membranskih porinov ali z povečanim odtokom. Do odpornosti lahko pride tudi ob pripojitvi betalaktamaz z signifikantno karbapenemsko-hidrolizno aktivnostjo (npr. IMP in VIM metalo-beta-laktamaze ali KPC tipi), vendar je to običajno redko.

Mehanizem delovanja ertapenema je drugačen kot pri drugih razredih antibiotikov kot so kinoloni, aminoglikozidi, makrolidi in tetraciklini. Med ertapenemom in temi učinkovinami ni navzkrižne odpornosti, ki bi bila vezana na prijemališče. Povzročitelj pa je lahko rezistenten na več kot en razred antibiotikov, če mehanizem odpornosti vključuje neprepustnost za določene snovi in/ali iztočno črpalko.

### Referenčne vrednosti

Referenčne vrednosti EUCAST MIK so sledeče:

- *Enterobacteriaceae*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  in  $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus A, B, C, G*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  in  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus pneumoniae*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  in  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  in  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *M. catarrhalis*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  in  $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Gram negativni anaerobi*:  $S \leq 1 \text{ mg/l}$  in  $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Referenčne vrednosti ne glede na vrsto*:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  in  $R > 1 \text{ mg/l}$

(Občutljivost stafilokokov na ertapenem se sklepa na osnovi občutljivosti na meticilin)

Zdravniki morajo upoštevati lokalne referenčne vrednosti MIK, če so na voljo.

### Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri posameznih bakterijskih vrstah geografsko in časovno spreminja, zato je zaželeno pridobiti lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. V Evropski uniji so poročali o lokaliziranih skupinah okužb z bakterijami, odpornimi za karbapenem. Spodnji podatki so le približno vodilo o verjetnosti, ali bo bakterija občutljiva na ertapenem ali ne.

<b>Običajno občutljive vrste:</b>	
Gram pozitivne aerobne bakterije: Na meticilin občutljivi stafilokoki (vključno s <i>Staphylococcus aureus</i> )* <i>Streptococcus agalactiae</i> *	

<i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>	
Gram negativne aerobne bakterije: <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>	
Anaerobne bakterije: <i>Bacteroides fragilis</i> in vrste iz skupine <i>B. fragilis</i> * <i>Clostridium</i> species (razen <i>C. difficile</i> )* <i>Eubacterium</i> species* <i>Fusobacterium</i> species* <i>Peptostreptococcus</i> species* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> species*	
<b>Vrste pri katerih bi bila pridobljena odpornost lahko problem:</b>	
Na meticilin odporni stafilokoki +#	
<b>Naravno odporni povzročitelji:</b>	
Gram pozitivne aerobne bakterije: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoki, vključno z <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i>	
Gram negativne aerobne bakterije: <i>Aeromonas</i> species <i>Acinetobacter</i> species <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaerobne bakterije: <i>Lactobacillus</i> species	
Drugo: <i>Chlamydia</i> species <i>Mycoplasma</i> species <i>Rickettsia</i> species <i>Legionella</i> species	

\* Aktivnost je bila zadostno dokazana v kliničnih študijah.

† Učinkovitosti zdravila INVANZ pri zdravljenju zunaj-bolnišnične pljučnice, ki jo povzroča na penicilin odporen *Streptococcus pneumoniae*, niso dokazali.

+ pogostnost pridobljene odpornosti > 50 % v nekaterih državah članicah

# Na meticilin odporni stafilokoki (vključno z MRSA) so vedno odporni na betalaktame.

## ***Informacije iz kliničnih študij***

### Učinkovitost v pediatričnih študijah

Ertapenem so ocenjevali primarno z namenom presoje pediatrične varnosti in sekundarno z namenom presoje učinkovitosti v randomiziranih, primerjalnih, multicentričnih študijah pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesece do 17 let.

Delež bolnikov z ugodnim kliničnim odzivom ob obisku po zaključku zdravljenja v klinični MITT populaciji je prikazan v spodnji tabeli:

Bolezen <sup>†</sup>	Starost	ertapenem		ceftriakson	
		n/m	%	n/m	%
Zunaj-bolnišnična pljučnica (Community Acquired Pneumonia - CAP)	3 do 23 mesecev	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 do 12 let	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 do 17 let	3/3	100,0	3/3	100,0

  

Bolezen	Starost	ertapenem		tikarcilin/klavulan at	
		n/m	%	n/m	%
Okužbe v trebuhu (Intraabdominal Infections - IAI)	2 do 12 let	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 do 17 let	15/16	93,8	4/6	66,7
Akutne okužbe v medenici (Acute Pelvic Infections - API)	13 do 17 let	25/25	100,0	8/8	100,0

<sup>†</sup> Vključuje 9 bolnikov v skupini z ertapenemom (7 CAP in 2 IAI), 2 bolnika v skupini s ceftriaksonom (2 CAP) in 1 bolnika z IAI v skupini s tikarcilinom/klavulansko kislino s sekundarno bakteremijo pri vstopu v študijo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Plazemske koncentracije

Po eni 30-minutni intravenski infuziji 1 g odmerka so bile povprečne plazemske koncentracije ertapenema pri zdravih mladih odraslih (starih 25 do 45 let) naslednje: 155 mikrogramov/ml ( $C_{max}$ ) 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije), 9 mikrogramov/ml 12 ur po odmerku in 1 mikrogram/ml 24 ur po odmerku.

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) se pri odraslih pri ertapenemu v območju odmerkov 0,5 do 2 g povečuje skoraj sorazmerno z odmerkom.

Po večkratnih intravenskih odmerkih od 0,5 do 2 g dnevno pri odraslih ne pride do kopičenja ertapenema.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 15 mg/kg (do največjega odmerka 1 g) pri bolnikih, starih 3 do 23 mesecev, so znašale: 0,5 ure po

odmerku (ob koncu infuzije) 103,8 mikrogramov/ml ( $C_{max}$ ), 6 ur po odmerku 13,5 mikrogramov/ml ter 12 ur po odmerku 2,5 mikrogramov/ml.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 15 mg/kg (do največjega odmerka 1 g) pri bolnikih, starih 2 do 12 let, so znašale: 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije) 113,2 mikrogramov/ml ( $C_{max}$ ), 6 ur po odmerku 12,8 mikrogramov/ml ter 12 ur po odmerku 3,0 mikrogramov/ml.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 20 mg/kg (do največjega odmerka 1 g) pri bolnikih, starih 13 do 17 let, so znašale: 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije) 170,4 mikrogramov/ml ( $C_{max}$ ), 12 ur po odmerku 7,0 mikrogramov/ml ter 24 ur po odmerku 1,1 mikrogramov/ml.

Povprečne plazemske koncentracije ertapenema po eni 30-minutni intravenski infuziji odmerka 1 g pri treh prostovoljcih, starih 13 do 17 let, so znašale: 0,5 ure po odmerku (ob koncu infuzije) 155,9 mikrogramov/ml ( $C_{max}$ ), 12 ur po odmerku pa 6,2 mikrogramov/ml.

#### Porazdelitev

Ertapenem se močno veže na človeške plazemske beljakovine. Pri zdravih mladih odraslih (starih 25 do 45 let) se vezava ertapenema zmanjšuje z naraščajočo koncentracijo, in sicer od približno 95 % vezave pri plazemski koncentraciji približno < 50 mikrogramov/ml do približno 92 % vezave pri plazemski koncentraciji približno 155 mikrogramov/ml (povprečna koncentracija ob koncu intravenske infuzije odmerka 1 g).

Volumen porazdelitve ( $V_d$ ) ertapenema pri odraslih je približno 8 litrov (0,11 litra/kg) ter približno 0,2 litra/kg pri otrocih, starih 3 mesece do 12 let, pri otrocih, starih 13 do 17 let, pa približno 0,16 litra/kg.

Koncentracije ertapenema v tekočini kožnih mehurjev pri odraslih so bile tretji dan intravenskega odmerjanja 1 g enkrat dnevno ob vsakokratnem vzorčenju sorazmerne AUC v plazmi, in sicer so znašale 0,61-kratnik plazemske AUC.

V študijah *in vitro* je bil vpliv ertapenema na vezavo zdravil, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine (varfarin, etinilestradiol in noretindron), majhen. Pri maksimalni plazemski koncentraciji ertapenema po 1-gramskem odmerku je bila sprememba vezave manjša od 12 %. *In vivo* je probenecid (500 mg vsakih 6 ur) zmanjšal vezani delež ertapenema v plazmi ob koncu infuzije pri preiskovancih, ki so dobili odmerek 1 g intravensko v enkratnem odmerku, in sicer s približno 91 % na približno 87 %. Pričakuje se, da so vplivi te spremembe prehodni. Klinično pomembna interakcija zaradi tega, ker bi ertapenem izpodrinil drugo zdravilo, ali ker bi drugo zdravilo izpodrinilo ertapenem, ni verjetna.

Raziskave *in vitro* kažejo, da ertapenem ne zavira transporta digoksina ali vinblastina z glikoproteinom P in da se ertapenem z glikoproteinom P ne prenaša.

#### Biotransformacija

Pri zdravih mladih odraslih (starih 23 do 49 let) so po intravenski infuziji radioaktivno označenega 1 g odmerka ertapenema večino radioaktivnosti odkrili v plazmi (94 %). Glavni presnovek ertapenema je derivat z odprtim obročem, ki nastane s hidrolizo beta-laktamskega obroča z dehidropeptidazo I.

*In vitro* študije človeških jetrnih mikrosomov kažejo, da ertapenem ne zavira presnove z nobeno od šestih glavnih izooblik CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4.

#### Izločanje

Po intravenskem 1 g odmerku radioaktivno označenega ertapenema zdravim mladim odraslim (starih 23 do 49 let), se ga približno 80 % izloči v urinu in 10 % v blatu. Od 80 %, izločenih v urinu, se izloči približno 38 % nespremenjenega ertapenema, približno 37 % pa presnovka z odprtim obročem.

Pri zdravih mladih odraslih (starih 18 do 49 let) in pri bolnikih, starih 13 do 17 let, je povprečni plazemski razpolovni čas po 1-gramskem odmerku približno 4 ure. Povprečni plazemski razpolovni čas pri otrocih, starih od 3 mesecev do 12 let, je približno 2,5 ure. Povprečne koncentracije ertapenema v urinu znašajo več kot 984 mikrogramov/ml v času 0 do 2 uri po odmerku in več kot 52 mikrogramov/ml v času 12 do 24 ur po odmerku.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Spol

Plazemske koncentracije ertapenema so pri moških in ženskah primerljive.

##### Starejši bolniki

Plazemske koncentracije po 1-gramskem in 2-gramskem intravenskem odmerku ertapenema so pri zdravih starejših osebah ( $\geq 65$  let) nekoliko višje (približno 39 % pri 1 g in 22 % pri 2 g) kot pri mlajših odraslih ( $< 65$  let). Če bolnik nima hude ledvične okvare, prilagoditev odmerjanja pri starejših ni potrebna.

##### Pediatrični bolniki

Plazemske koncentracije ertapenema po intravenskem odmerku 1 g enkrat dnevno pri otrocih, starih 13 do 17 let, in pri odraslih so primerljive.

Po odmerku 20 mg/kg (do največ 1 g) so bile vrednosti farmakokinetičnih parametrov pri bolnikih, starih 13 do 17 let, večinoma primerljive z vrednostmi pri mladih odraslih. Da bi ocenili farmakokinetične podatke, kakršne bi dobili, če bi vsi bolniki v tej skupini prejeli odmerek 1 g, so farmakokinetične podatke ob predpostavki linearnosti s preračunom prilagodili za odmerek 1 g. Primerjava rezultatov kaže, da odmerek 1 g ertapenema enkrat dnevno pri bolnikih, starih 13 do 17 let, doseže farmakokinetični profil, podoben tistemu pri odraslih. Razmerje (13 do 17 let/odrasli) vrednosti AUC je znašalo 0,99, razmerje koncentracije ob koncu infuzije 1,20 ter razmerje koncentracije na sredini odmernega intervala 0,84.

Plazemske koncentracije na sredini odmernega intervala po enem intravenskem odmerku ertapenema 15 mg/kg so pri bolnikih, starih od 3 mesece do 12 let, primerljive s plazemskimi koncentracijami na sredini odmernega intervala po odmerku 1 g enkrat dnevno pri odraslih (glej Plazemske koncentracije). Plazemski očistek (ml/min/kg) ertapenema pri bolnikih, starih od 3 mesece do 12 let, je približno dvakrat večji kot pri odraslih. Pri odmerku 15 mg/kg so bile vrednosti AUC in plazemske koncentracije na sredini dozirnega intervala pri bolnikih, starih od 3 mesece do 12 let, primerljive z vrednostmi pri mladih zdravih odraslih, ki so dobivali ertapenem v intravenskem 1 g odmerku.

##### Jetrna okvara

Farmakokinetike ertapenema pri bolnikih z jetrno okvaro niso preučili. Ker jetra nimajo pomembne vloge v presnovi ertapenema, ne pričakujemo, da bi jetrna okvara vplivala na

farmakokinetiko ertapenema. Zato prilagoditve odmerjanja pri bolnikih z jetrno okvaro ne priporočamo.

#### Ledvična okvara

Po enkratnem 1-gramskem odmerku ertapenema sta vrednosti AUC celokupnega ertapenema (vezanega in nevezanega) ter nevezanega ertapenema pri odraslih bolnikih z blago ledvično okvaro ( $Cl_{cr}$  60 to 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) podobni kot pri zdravih posameznikih (starih 25 do 82 let). Vrednost AUC celokupnega ertapenema je pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ( $Cl_{cr}$  31 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v primerjavi z zdravimi posamezniki povečana za 1,5-krat, vrednost AUC nevezanega ertapenema pa za 1,8-krat. Vrednost AUC celokupnega ertapenema je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ( $Cl_{cr}$  5 do 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v primerjavi z zdravimi posamezniki povečana za 2,6-krat, vrednost AUC nevezanega ertapenema pa za 3,4-krat. Vrednost AUC celokupnega ertapenema je pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, med posameznimi dializami v primerjavi z zdravimi posamezniki povečana za 2,9-krat, vrednost AUC nevezanega ertapenema pa za 6,0-krat. Po enkratnem 1-gramskem intravenskem odmerku tik pred hemodializo se približno 30 % odmerka pojavi v dializatu. Podatkov za pediatrične bolnike z okvaro ledvic ni.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti ertapenema pri bolnikih z napredovalo ledvično okvaro in pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, nimamo dovolj, da bi lahko izdelali priporočilo za odmerjanje. Zato se ertapenema pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah, ki so dobivale velike odmerke ertapenema, se je zmanjšalo število nevtrofilcev, vendar tega niso označili kot pomemben problem glede varnosti.

Dolgotrajnih študij kancerogenega potenciala ertapenema na živalih niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

natrijev hidroksid (E524) za uravnavo pH na 7,5

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Za pripravo ali uporabo ertapenema ne uporabljajte topil ali infuzijskih raztopin, ki vsebujejo glukozo.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po pripravi:

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, je za čas do uporabe odgovoren uporabnik. Razredčena raztopina (približno 20 mg/ml ertapenema) je fizikalno in kemično stabilna 6 ur pri sobni temperaturi (25 °C) ali 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C (v hladilniku). Raztopino je treba porabiti v 4 urah po tem, ko jo vzamete iz hladilnika. Raztopine zdravila INVANZ ne zamrzujte.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po pripravi zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

20 ml viala iz stekla tipa I s sivim zamaškom iz butilne gume in belim plastičnim pokrovčkom na barvnem aluminijastem obročku.

Na voljo je v škatlah z 1 ali 10 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Navodila za uporabo:

Samo za enkratno uporabo.

Pripravljeni koncentrat je treba takoj po pripravi razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

*Priprava za intravensko uporabo:*

**Zdravilo INVANZ je treba pred infundiranjem pripraviti in nato razredčiti.**

Odrasli in mladostniki (stari od 13 do 17 let)

Priprava koncentrata

Vsebino 1 g viala zdravila INVANZ raztopite v 10 ml vode za injekcije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dobite koncentrat s koncentracijo približno 100 mg/ml. Dobro pretresite, da se vse raztopi. (Glejte poglavje 6.4.)

Redčenje

Za redčenje v 50 ml vreči topila: za pripravo 1 g odmerka koncentrat takoj prenesite v 50 ml vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %); ali

Za redčenje v 50 ml viali topila: za pripravo 1 g odmerka iz 50 ml viala z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) odvezmite 10 ml raztopine in jo zavržite. Pripravljeni koncentrat iz 1 g viala zdravila INVANZ prenesite v 50 ml vialo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Infundiranje

Infundirajte 30 minut.

Otroci (stari od 3 mesecev do 12 let)

Priprava koncentrata

Vsebino 1 g viala zdravila INVANZ raztopite v 10 ml vode za injekcije ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), da dobite koncentrat s koncentracijo približno 100 mg/ml. Dobro pretresite, da se vse raztopi. (Glejte poglavje 6.4.)

Redčenje

Za redčenje v infuzijski vreči topila: v vrečo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) prenesite količino, ki ustreza 15 mg/kg telesne teže (ne sme preseči 1 g/dan); končna koncentracija naj bo 20 mg/ml ali manj; ali

Za redčenje v viali topila: v vialo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) prenesite količino, ki ustreza 15 mg/kg telesne teže (ne sme preseči 1 g/dan); končna koncentracija naj bo 20 mg/ml ali manj.

Infundiranje

Infundirajte 30 minut.

Zdravilo INVANZ je kompatibilno z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo heparin v obliki natrijeve soli ali kalijev klorid.

Če ovojnina to omogoča, je treba pripravljeno raztopino pred infundiranjem vizualno pregledati, da ne vsebuje delcev in da ni spremenila barve. Normalna barva raztopine zdravila INVANZ je od brezbarvne do blede rumene. Razlika v barvi v tem območju ne vpliva na učinkovitost.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. april 2002  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. april 2007

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.12.2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.