

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ertapenem ASH 1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ertapenemu (ve formě sodné soli ertapenemu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 6,0 mekv (přibližně 137 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

Přípravek Ertapenem ASH je indikován u pediatrických pacientů (3 měsíce až 17 let) a u dospělých k léčbě 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 body 4.4 a 5.1):

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

Prevence

Přípravek Ertapenem ASH je indikován u dospělých k profylaxi infekce v místě chirurgického výkonu po plánované kolorektální operaci (viz bod 4.4).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba

Dospělí a dospívající (věk 13 až 17 let): Dávka přípravku Ertapenem ASH je 1 gram (g) podávána jednou denně intravenózní cestou (viz bod 6.6).

Kojenci a děti (3 měsíce až 12 let): Dávka přípravku Ertapenem ASH je 15 mg/kg podávaných dvakrát denně (nepřesáhnout 1 g/den) intravenózní cestou (viz bod 6.6).

Prevence

Dospělí: Doporučená dávka pro prevenci infekce v místě chirurgického výkonu po plánované kolorektální operaci je 1 g podávaná jako jednorázová intravenózní dávka a dokončená během 1 hodiny před zahájením výkonu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ertapenem ASH u dětí ve věku do 3 měsíců nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Ertapenem ASH lze používat pro léčbu infekcí u dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů, u nichž je clearance kreatininu $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ není nutná žádná úprava dávky. O bezpečnosti a účinnosti ertapenemu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není k dispozici dostatek údajů, které by se daly použít k doporučení dávkování. Proto se ertapenem nemá u těchto pacientů používat (viz bod 5.2). Údaje o dětech a dospívajících s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici.

Pacienti na hemodialýze

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

S výjimkou případů těžké poruchy funkce ledvin se podává doporučená dávka přípravku Ertapenem ASH (viz *Porucha funkce ledvin*).

Způsob podání

Intravenózní podání: přípravek Ertapenem ASH je nutno aplikovat infuzí po dobu 30 minut.

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

Roztok přípravku Ertapenem ASH je bezbarvý až světle žlutý.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na kterékoli jiné karbapenemové antibiotikum.
- Závažné hypersenzitivní reakce (např. anafylaktická reakce, závažné kožní reakce) na kterýkoli jiný typ beta-laktamového antibiotika (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky byly popsány závažné a občas i fatální (anafylaktické) hypersenzitivní reakce. Tyto reakce se spíše vyskytnou u jedinců s polyvalentní alergií v anamnéze. Před zahájením terapie ertapenemem je nutno pečlivě ověřit předchozí hypersenzitivní

reakce na peniciliny, cefalosporiny, další beta-laktamová antibiotika a další alergenů (viz bod 4.3). Pokud dojde k alergické reakci na ertapenem (viz bod 4.8), přerušete okamžitě léčbu. **Závažné anafylaktické reakce vyžadují urgentní léčbu.**

Superinfekce

Dlouhodobé používání ertapenemu může vést k přerůstání rezistentních mikroorganismů. Opakované vyšetřování pacientova stavu je naprosto nezbytné. Pokud dojde během terapie k superinfekci, je nutno podniknout příslušná opatření.

Kolitida související s používáním antibiotik

V souvislosti s podáváním ertapenemu byla popsána kolitida a pseudomembranózní kolitida související s užíváním antibiotik, jejíž závažnost se může pohybovat v rozmezí od mírné až po život ohrožující. Proto je nutno u pacientů, u kterých se dostaví po podání antibakteriálních léků průjem, vzít tuto možnost v úvahu. Je nutno zvážit možnost ukončení léčby přípravkem Ertapenem ASH a nasazení specifické léčby proti *Clostridioides difficile*. Nesmí se podávat léčiva inhibující peristaltiku.

Záchvaty křečí

Během klinického hodnocení 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 nejčastěji u starších pacientů a u pacientů s předchozím onemocněním centrálního nervového systému (CNS) (např. mozkové léze nebo záchvaty v anamnéze) a/nebo s poruchou funkce ledvin. Podobná pozorování byla učiněna i po uvedení ertapenemu na trh.

Současné podávání s kyselinou valproovou

Současné podávání ertapenemu a kyseliny valproové/natrium-valproátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Suboptimální expozice

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

Čemu je třeba věnovat pozornost při použití u vybraných populací

Zkušenosti s použitím ertapenemu při léčbě těžkých infekcí jsou omezené. V klinických studiích léčby komunitní pneumonie 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 léčby intraabdominálních infekcí u dospělých jich 30 % mělo generalizovanou peritonitidu a 39 % mělo infekce postihující jiná místa než appendix, včetně žaludku, duodena, tenkého střeva, tračnicku a žlučníku; omezený počet hodnotitelných pacientů vykazoval skóre APACHE II ≥ 15 , přičemž účinnost u těchto pacientů nebyla stanovena.

Účinnost ertapenemu při léčbě komunitní pneumonie vyvolané bakterií *Streptococcus pneumoniae* rezistentní k penicilinu nebyla stanovena.

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

U dětí do dvou let je s ertapenemem poměrně málo zkušeností. V této věkové kategorii má být zvláštní pozornost věnována stanovení citlivosti infekčního organismu (infekčních organismů) na ertapenem. U dětí ve věku do 3 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

Encefalopatie

Při použití ertapenemu byla hlášena encefalopatie (viz bod 4.8). Při podezření na encefalopatii vyvolanou ertapenemem (např. myoklonus, záchvaty křečí, alterace duševního stavu, snížená úroveň

vědomí) je třeba zvážit ukončení podávání ertapenemu. Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu riziku encefalopatie vyvolané ertapenemem, přičemž její trvání může být prodlouženo.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 137 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 6,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Kyselina valproová

Při podávání kyseliny valproové s karbapenemy bylo hlášeno snížení hladin kyseliny valproové, které mohou klesnout až pod terapeutické rozmezí. Snížené hladiny kyseliny valproové mohou vést k nedostatečné kontrole záchvatů křečí; proto se současné používání ertapenemu a kyseliny valproové/natrium-valproátu nedoporučuje a je třeba zvážit alternativní antibakteriální nebo antikonvulzivní léčbu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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. Nicméně ertapenem se nemá během těhotenství používat, pokud možný přínos nepřevyší možná rizika pro plod.

Kojení

Ertapenem se vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům na kojené dítě nesmí matky během léčby ertapenemem kojit.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné adekvátní a dobře kontrolované studie týkající se účinků podávání ertapenemu na fertilitu mužů a žen. Předklinické studie nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Přípravek Ertapenem ASH může mít vliv na schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být informováni, že byly hlášeny závratě a somnolence při léčbě ertapenemem (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Celkový počet osob léčených ertapenemem v klinických studiích byl více než 2 200, z nich přes 2 150 dostalo dávku 1 g ertapenemu. Nežádoucí účinky (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 účinků ukončena u 1,3 % pacientů. Dalších 476 pacientů dostalo ertapenem v jednorázové dávce 1 g před operací v rámci klinické studie hodnotící profylaxi infekce v místě chirurgického výkonu po kolorektální operaci.

U pacientů, jimž byl aplikován pouze ertapenem, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby a během následného 14denního sledování po skončení léčby: průjem (4,8 %), žilní komplikace, v místě vpichu infuze (4,5 %) a nauzea (2,8 %). U pacientů, kteří dostávali pouze ertapenem, byly nejčastěji pozorovanými patologickými laboratorními hodnotami s příslušnou frekvencí výskytu během léčby a během následného 14denního sledování po ukončení léčby: zvýšení hodnot ALT (4,6 %), AST (4,6 %), alkalické fosfatázy (3,8 %) a počtu trombocytů (3,0 %).

Pediatrická populace (ve věku 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. takové, o nichž se hodnotící lékař domníval, že by mohly snad, pravděpodobně nebo jednoznačně souviset s podáním léku) 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 ertapenem, byly nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby a během následného 14denního sledování po ukončení léčby: průjem (5,2 %) a bolest v místě aplikace infuze (6,1 %).

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

U pacientů, jimž byl aplikován pouze ertapenem, byly během léčby a během následného 14denního sledování po skončení léčby popsány následující nežádoucí účinky:

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 ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit)

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a dospívající (ve věku 3 měsíce až 17 let)</i>
Infekce a infestace	<i>Méně časté:</i> orální kandidóza, kandidóza, mykotické infekce, pseudomembranózní enterokolitida, vaginitida <i>Vzácné:</i> pneumonie, dermatomykóza, pooperační ranná infekce, infekce močových cest	
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Vzácné:</i> neutropenie, trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému	<i>Vzácné:</i> alergie <i>Není známo:</i> anafylaxe včetně anafylaktoidních reakcí	
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté:</i> anorexie <i>Vzácné:</i> hypoglykemie	
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i> insomnie, zmatenost <i>Vzácné:</i> agitovanost, úzkost, deprese <i>Není známo:</i> alterace duševního stavu (včetně agresivity, deliria, dezorientace, změn duševního	<i>Není známo:</i> alterace duševního stavu (včetně agresivity)

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a dospívající (ve věku 3 měsíce až 17 let)</i>
	stavu)	
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolest hlavy <i>Méně časté:</i> závratě, somnolence, změny vnímání chutí, záchvaty křečí (viz bod 4.4) <i>Vzácné:</i> tremor, synkopa <i>Není známo:</i> halucinace, snížená úroveň vědomí, dyskineze, myoklonus, porucha chůze, encefalopatie (viz bod 4.4)	<i>Méně časté:</i> bolest hlavy <i>Není známo:</i> halucinace
Poruchy oka	<i>Vzácné:</i> poruchy skléry	
Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i> sinusová bradykardie <i>Vzácné:</i> arytmie, tachykardie	
Cévní poruchy	<i>Časté:</i> žilní komplikace v místě infuze, flebitida/tromboflebitida <i>Méně časté:</i> hypotenze <i>Vzácné:</i> krvácení, zvýšený krevní tlak	<i>Méně časté:</i> návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté:</i> dyspnoe, diskomfort v oblasti hltanu <i>Vzácné:</i> nazální kongesce, kašel, epistaxe, chropy/chrůpky, sípání	
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> průjem, nauzea, zvracení <i>Méně časté:</i> zácpa, regurgitace kyselého žaludečního obsahu, sucho v ústech, dyspepsie, bolest břicha <i>Vzácné:</i> dysfagie, inkontinence stolice, pelveoperitonitida <i>Není známo:</i> zbarvení zubů	<i>Časté:</i> průjem <i>Méně časté:</i> změna barvy stolice, melena
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Vzácné:</i> cholecystitida, žloutenka, porucha funkce jater	

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a dospívající (ve věku 3 měsíce až 17 let)</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté:</i> vyrážka, pruritus <i>Méně časté:</i> erytém, kopřivka <i>Vzácné:</i> dermatitida, deskvamace kůže, hypersenzitivní vaskulitida <i>Není známo:</i> akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy (syndrom DRESS, Drug Rash with eosinophilia and Systemic Symptoms)	<i>Časté:</i> plenková dermatitida <i>Méně časté:</i> erytém, vyrážka, petechie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Vzácné:</i> svalové křeče, bolest ramene <i>Není známo:</i> svalová slabost	
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Vzácné:</i> renální insuficience, akutní renální insuficience	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	<i>Vzácné:</i> potrat	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Vzácné:</i> krvácení z pohlavních orgánů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Méně časté:</i> extravazace, astenie/únava, horečka, edém/otoky, bolest na hrudi, <i>Vzácné:</i> indurace v místě vpichu injekce, malátnost	<i>Časté:</i> bolest v místě aplikace infuze <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
Vyšetření		
Biochemická vyšetření	<i>Časté:</i> zvýšené hodnoty ALT, AST, alkalické fosfatázy <i>Méně časté:</i> zvýšení koncentrací celkového bilirubinu v séru, přímého sérového bilirubinu, nepřímého sérového bilirubinu, sérového kreatininu, močoviny v séru, glukózy v séru <i>Vzácné:</i> snížení koncentrací bikarbonátu, kreatininu a draslíku v séru; zvýšení koncentrací LDH, fosforu, draslíku v séru	<i>Časté:</i> zvýšení hodnot ALT a AST

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a dospívající (ve věku 3 měsíce až 17 let)</i>
Hematologická vyšetření	<i>Časté:</i> zvýšení počtu trombocytů <i>Méně časté:</i> snížení počtu leukocytů, trombocytů, segmentovaných neutrofilů, hemoglobinu a hematokritu; zvýšení počtu eozinofilů, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, protrombinového času, zvýšení počtu segmentovaných neutrofilů a leukocytů <i>Vzácné:</i> snížení počtu lymfocytů; zvýšení počtu neutrofilů typu „tyček“, lymfocytů, metamyelocytů, monocytů, myelocytů; atypických lymfocytů	<i>Časté:</i> snížení počtu neutrofilů <i>Méně časté:</i> zvýšení počtu trombocytů, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, protrombinového času, snížení hemoglobinu
Rozbor moči	<i>Méně časté:</i> zvýšený výskyt bakterií v moči, zvýšený počet leukocytů v moči, epitelových buněk v moči a erytrocytů v moči; přítomnost kvasinek v moči <i>Vzácné:</i> zvýšení hodnot urobilinogenu	
Různé	<i>Méně časté:</i> pozitivní test na toxin bakterie <i>Clostridioides difficile</i>	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 49/48
 100 00 Praha 10
 e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici 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 nedoplněním ke klinicky významným nežádoucím účinkům. V klinických studiích u pediatrické populace neměla jednorázová intravenózní (i.v.) aplikace dávky 40 mg/kg až do maximální hodnoty 2 g toxické účinky.

V případě předávkování je však nutno léčbu přípravkem Ertapenem ASH 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

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy, ATC kód: J01DH03

Mechanismus účinku

Ertapenem inhibuje syntézu bakteriální buněčné stěny navázáním na proteiny vázající penicilin (penicillin binding proteins, PBPs). V případě bakterie *Escherichia coli* je afinita nejsilnější u PBPs 2 a 3.

Vztah farmakokinetika/farmakodynamika (FK/FD)

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

Mechanismus rezistence

V rámci sledovacích studií prováděných v Evropě byl výskyt rezistence u druhů považovaných za citlivé na ertapenem méně častý. U rezistentních izolovaných patogenů byla rezistence vůči jiným antibakteriálním přípravkům skupiny karbapenemů 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 limitované penetrace a aktivního efluxu.

Rezistence u enterobakterií není častá a ertapenem je většinou účinný proti producentům beta-laktamáz s rozšířeným spektrem (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 permeabilitou vyplývající ze ztráty jednoho nebo více porinů vnější membrány, 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, makrolidy a tetracykliny. Mezi ertapenemem a těmito látkami nedochází k žádné zkřížené rezistenci. Mikroorganismy však mohou vykazovat rezistenci k více než jedné skupině antibakteriálních látek, kdy mechanismus rezistence je nebo zahrnuje neprostupnost některých sloučenin a/nebo efluxní pumpy.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ertapenemu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologická citlivost

Prevalence získané rezistence se může lišit geograficky a s časem pro vybrané kmeny, a proto jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zvláště při léčbě těžkých infekcí. V Evropské unii

byly popsány lokalizované klastry infekcí způsobených mikroorganismy rezistentními ke karbapenemu. Informace uváděné dále poskytují pouze přibližnou orientaci o pravděpodobnosti, zda bude daný mikroorganismus k ertapenemu citlivý, nebo ne.

Obvykle vnímavé druhy:
<u>Grampozitivní aeroby:</u> Stafylokoky citlivé k meticilinu (včetně <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Gramnegativní aeroby:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella aerogenes</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>
<u>Anaeroby:</u> <i>Clostridium</i> spp. (kromě <i>C. difficile</i>)* <i>Eubacterium</i> spp.* <i>Fusobacterium</i> s spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> spp.*
Druhy, u kterých může být získaná rezistence problém:
<u>Grampozitivní aeroby:</u> Stafylokoky rezistentní k meticilinu ⁺⁺
<u>Anaeroby:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> a skupina <i>B. fragilis</i> *
Přirozeně rezistentní organismy:
<u>Grampozitivní aeroby:</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoky včetně <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Gramnegativní aeroby:</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeroby:</u> <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 ertapenemu při léčbě komunitní pneumonie vyvolané penicilin-rezistentním streptokokem *Streptococcus pneumoniae* nebyla stanovena

⁺ frekvence získané rezistence > 50 % v některých členských státech

Stafylokoky rezistentní k meticilinu (včetně MRSA) jsou vždy rezistentní na beta-laktamy.

Údaje 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 příznivou klinickou odpovědí hodnocenou v rámci prohlídky konané po ukončení léčby v klinické MITT populaci je znázorněn níže:

Skupina onemocnění†	Věkové rozvrstvení	Ertapenem		Ceftriaxon	
		n/m	%	n/m	%
Komunitní pneumonie (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	%
Nitrobršňní 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

† 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 bakteriemií při vstupu do studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30minutové intravenózní infuzi dávky 1 g 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 30minutové intravenózní infuzi v dávce 15 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) pacientům ve věku 3 až 23 měsíců byly 103,8 µg/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 13,5 µg/ml 6 hodin po podání dávky a 2,5 µg/ml 12 hodin po podání dávky.

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

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30minutové intravenózní infuzi v dávce 20 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) pacientům ve věku 13 až 17 let byly 170,4 µg/ml (C_{max})

0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 7,0 µg/ml 12 hodin po podání dávky a 1,1 µg/ml 24 hodin po podání dávky.

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30minutové intravenózní infuzi v dávce 1 g třem pacientům ve věku 13 až 17 let byly 155,9 µg/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze) a 6,2 µg/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 l/kg), u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 12 let přibližně 0,2 l/kg a u pediatrických pacientů ve věku 13 až 17 let přibližně 0,16 l/kg.

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.

Studie in vitro 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.

Studie in vitro ukazují, že ertapenem neinhibuje P-glykoproteinem zprostředkovaný transport digoxinu ani vinblastinu, a že ertapenem není substrátem P-glykoproteinem zprostředkovaného transportu.

Biotransformace

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

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

Eliminace

Po intravenózním podání dávky 1 g 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 vylučuje 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 dávky 1 g 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Plazmatické koncentrace ertapenemu jsou u mužů a u žen srovnatelné.

Starší pacienti

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 (≥ 65 let) než u mladých dospělých (< 65 let). U starších pacientů bez těžkého poškození ledvin není nutné dávku nijak upravovat.

Pediatrická populace

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

Po podání dávky 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 až 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 ertapenemu 15 mg/kg 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 „Absorpce“ výše). 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 intravenózní dávku 1 g ertapenemu.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Po intravenózní jednorázové aplikaci dávky 1 g ertapenemu dospělým jsou hodnoty AUC celkového ertapenemu (vázaného i nevázaného) a nevázaného ertapenemu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60 až 90 ml/min/1,73 m²) podobné jako u zdravých jedinců (ve věku 25 až 82 let). Hodnoty AUC celkového ertapenemu a nevázaného ertapenemu jsou u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 59 ml/min/1,73 m²) ve srovnání se zdravými jedinci zvýšené přibližně 1,5krát, resp. 1,8krát. Hodnoty AUC celkového ertapenemu a nevázaného ertapenemu jsou u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5 až 30 ml/min/1,73 m²) ve srovnání se zdravými jedinci zvýšené přibližně 2,6krát, resp. 3,4krát. Hodnoty AUC celkového ertapenemu a nevázaného ertapenemu jsou u pacientů potřebujících hemodialýzu v období mezi procedurami ve srovnání se zdravými jedinci zvýšené přibližně 2,9krát, resp. 6krát. Po intravenózní jednorázové aplikaci dávky 1 g těsně před hemodialýzou lze přibližně 30 % dávky nalézt v dialyzátu. Nejsou k dispozici žádné údaje o pediatrických pacientech s poruchou funkce ledvin.

Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně bezpečnosti a účinnosti ertapenemu u pacientů s pokročilou poruchou funkce ledvin a pacientů potřebujících hemodialýzu, které by mohly orientačně sloužit při doporučení dávkování. Ertapenem se proto u těchto pacientů nesmí používat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové 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 kancerogenního potenciálu ertapenemu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný (E 500)

Hydroxid sodný (E 524)

6.2 Inkompatibility

Nepoužívejte rozpouštědla ani infuzní tekutiny obsahující glukózu k rekonstituci nebo k aplikaci ertapenemu.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci: Rekonstituované roztoky je nutné ihned dále naředit.

Po naředění (při teplotě 25 °C): Chemická a fyzikální stabilita před použitím rekonstituovaných a ihned dále naředěných roztoků (přibližně 20 mg/ml ertapenemu) byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/naředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání na zodpovědnosti uživatele.

Po naředění (při teplotě 2 °C – 8 °C): Chemická a fyzikální stabilita před použitím rekonstituovaných a ihned dále naředěných roztoků (přibližně 20 mg/ml ertapenemu) byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C (v chladničce). Roztoky je nutno použít do 4 hodin po vyjmutí z chladničky. Roztoky ertapenemu chraňte před mrazem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím na zodpovědnosti uživatele. Doba uchovávání nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/naředění (atd.) neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a s hliníkovým odtrhovacím krytem.

Dodáváno v baleních po 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

Pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituované roztoky je nutno okamžitě po přípravě naředit v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Příprava pro intravenózní podání:

Přípravek Ertapenem ASH je nutno před aplikací rekonstituovat a pak naředit.

Dospělí a dospívající (ve věku od 13 do 17 let)

Rekonstituce

Obsah 1g injekční lahvičky přípravku Ertapenem ASH rekonstituujte 10 ml vody pro injekci nebo roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), získáte tak rekonstituovaný roztok o koncentraci přibližně 100 mg/ml. Dobře protřepejte, aby se prášek rozpustil. (viz bod 6.4.)

Naředění

Pro rozpouštědlo v 50ml vaku: K získání 1 g dávky okamžitě přeneste rekonstituovaný obsah injekční lahvičky do 50ml vaku roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%);
nebo

Pro rozpouštědlo v 50ml injekční lahvičce: K získání 1 g dávky odeberte 10 ml z 50ml lahvičky roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a znehodnoťte. Přeneste obsah rekonstituované 1g injekční lahvičky přípravku Ertapenem ASH do 50ml lahvičky roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Infuze

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

Děti (věk 3 měsíce až 12 let)

Rekonstituce

Obsah 1g injekční lahvičky přípravku Ertapenem ASH rekonstituujte 10 ml vody pro injekci nebo roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), získáte tak rekonstituovaný roztok o koncentraci přibližně 100 mg/ml. Dobře protřepejte, aby se prášek rozpustil.

Naředění

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

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

Infuze

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

Kompatibilita přípravku Ertapenem ASH s intravenózními roztoky obsahujícími sodnou sůl heparinu a chlorid draselný byla prokázána.

Rekonstituované/naředěné roztoky je nutno před aplikací, pokud to vnitřní obal umožní, vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a nedošlo ke změně barvy. Roztoky přípravku Ertapenem ASH jsou bezbarvé až světle žluté. Barevné odstíny v tomto rozmezí neovlivňují účinnost.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ASH s.r.o.
Krmanova 1
040 01 Košice
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/118/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2026