

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ertapenem AptaPharma 1 g prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje ertapeném sodný, čo zodpovedá 1 g ertapenému.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 137 mg sodíka .

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.
Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba

Ertapenem AptaPharma je indikovaný pediatrickým pacientom (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov) a dospelým na liečbu nasledujúcich infekcií, keď sú zapríčinené baktériami citlivými alebo veľmi pravdepodobne citlivými na ertapeném a keď je potrebná parenterálna liečba (pozri časti 4.4 a 5.1):

- intraabdominálne infekcie,
- pneumónia získaná v komunite,
- akútne gynekologické infekcie,
- infekcie kože a mäkkých tkanív pri diabetickej nohe (pozri časť 4.4).

Prevenia

Ertapenem AptaPharma je indikovaný dospelým na profylaxiu infekcie operačného miesta po elektívnom kolorektálnom chirurgickom zákroku (pozri časť 4.4).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba

Dospelí a dospievajúci (vo veku od 13 do 17 rokov): Dávka Ertapenemu AptaPharma je 1 gram (g) podaná jedenkrát denne intravenóznou cestou (pozri časť 6.6).

Dojčatá a deti (vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov): Dávka Ertapenemu AptaPharma je 15 mg/kg podaná dvakrát denne (nemá sa prekročiť dávka 1 g/deň) intravenóznou cestou (pozri časť 6.6).

Prevenia

Dospelí: Na prevenciu infekcií operačného miesta po elektívnom kolorektálnom chirurgickom zákroku je odporúčané dávkovanie 1 g podaný ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v priebehu 1 hodiny pred chirurgickou incíziou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ertapenemu AptaPharma u detí mladších ako 3 mesiace neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

Ertapenem AptaPharma sa môže použiť na liečbu infekcií u dospelých pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov, ktorých klírens kreatinínu je >30 ml/min/1,73 m², nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti ertapenému u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na to, aby bolo možné odporučiť dávku. Ertapeném sa preto nemá použiť u týchto pacientov (pozri časť 5.2.). K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek.

Hemodialýza

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti ertapenému u pacientov na hemodialýze na to, aby bolo možné odporučiť dávku. Ertapeném sa preto nemá použiť u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkciou pečene sa neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Má sa podať odporúčaná dávka Ertapenemu AptaPharma, okrem prípadov závažnej poruchy funkcie obličiek (pozri *Porucha funkcie obličiek*).

Spôsob podávania

Intravenózne podanie: Ertapenem AptaPharma sa má podať infúzne počas 30 minút.

Zvyčajná dĺžka liečby Ertapenemom AptaPharma je 3 až 14 dní, ale môže sa meniť v závislosti od typu a závažnosti infekcie a vyvolávajúceho (vyvolávajúcich) patogénu (patogénov). Keď je to klinicky indikované, po zaznamenaní klinického zlepšenia možno prejsť na vhodné perorálne antibiotikum.

Roztoky Ertapenemu AptaPharma sú v rozsahu od bezfarebných po svetložlté.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na ktorékoľvek iné karbapenémové antibiotikum.
- Silná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť

U pacientov užívajúcich betalaktámy boli hlásené závažné a niekedy fatálne reakcie z precitlivosti (anafylaktické). Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší u osôb s anamnézou citlivosti na mnohopočetné alergény. Pred začatím liečby ertapenémom je potrebné starostlivo overiť predchádzajúce reakcie z precitlivosti na penicilíny, cefalosporíny, iné betalaktámy a ďalšie alergény (pozri časť 4.3). Ak sa vyskytne alergická reakcia na ertapeném (pozri časť 4.8), okamžite ukončíte liečbu. **Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú okamžitú neodkladnú liečbu.**

Superinfekcia

Dlhodobé používanie ertapenému môže mať za následok premnoženie necitlivých organizmov. Je nevyhnutné opakované hodnotenie stavu pacienta. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, treba prijať príslušné opatrenia.

Kolitída súvisiaca s antibiotikom

Pri ertapenéme boli hlásené kolitída a pseudomembranózna kolitída súvisiace s antibiotikom, ktorých závažnosť sa môže pohybovať od miernej po život ohrozujúcu. U pacientov, ktorí majú hnačku po podaní antibiotík, je preto dôležité zvážiť túto diagnózu. Je potrebné zvážiť ukončenie liečby Ertapenemom AptaPharma a podanie špecifickej liečby proti *Clostridium difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Záchvaty

Počas klinického skúšania u dospelých pacientov liečených ertapenémom (1 g jedenkrát denne) sa v priebehu liečby alebo počas 14-dňového následného sledovania hlásili záchvaty. Záchvaty sa vyskytli najčastejšie u starších pacientov a pacientov s už existujúcimi poruchami centrálného nervového systému (CNS) (napr. lézie mozgu alebo záchvaty v anamnéze) a/alebo zhoršenou funkciou obličiek. Podobné pozorovania sa vyskytli po uvedení lieku na trh.

Súbežné používanie s kyselinou valproovou

Súbežné používanie ertapenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Suboptimálna expozícia

Na základe dostupných údajov sa nedá vylúčiť, že v malom počte prípadov chirurgických intervencií presahujúcich 4 hodiny môžu byť pacienti vystavení nižším ako optimálnym koncentráciám ertapenému a následne riziku možného zlyhania liečby. Preto je v takýchto výnimočných prípadoch potrebná opatrnosť.

Kritéria na použitie v osobitných skupinách pacientov

Skúsenosti s použitím ertapenému v liečbe závažných infekcií sú obmedzené. V klinických štúdiách liečby komunitnej pneumónie u dospelých malo 25 % hodnotiteľných pacientov liečených ertapenémom závažné ochorenie (definované ako index závažnosti pneumónie > III). V klinickej štúdii liečby akútnych gynekologických infekcií u dospelých malo 26 % hodnotiteľných pacientov liečených ertapenémom závažné ochorenie (definované ako teplota $\geq 39^\circ\text{C}$ a/alebo bakteriémia); desať pacientov malo bakteriémiu. Z hodnotiteľných pacientov liečených ertapenémom v klinickej štúdii liečby intraabdominálnych infekcií u dospelých malo 30 % generalizovanú peritonitídu a 39 % malo infekcie na iných miestach než appendix vrátane žalúdka, duodéna, tenkého čreva, hrubého čreva a žľáz; počet hodnotiteľných pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie so skóre APACHE II ≥ 15 , bol obmedzený a účinnosť u týchto pacientov nebola stanovená.

Účinnosť Ertapenemu AptaPharma v liečbe komunitnej pneumónie zapríčinennej penicilín-rezistentným *Streptococcus pneumoniae* nebola stanovená.

Účinnosť ertapenému v liečbe infekcií diabetickej nohy so súbežnou osteomyelitídou nebola stanovená.

Skúseností s ertapenémom u detí mladších ako dva roky je pomerne málo. V tejto vekovej skupine sa má venovať zvláštna pozornosť stanoveniu citlivosti infikujúceho mikroorganizmu (mikroorganizmov) na ertapeném. U detí mladších ako 3 mesiace nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Encefalopatia

Pri používaní ertapenému bola hlásená encefalopatia (pozri časť 4.8). Ak existuje podozrenie na encefalopatiu vyvolanú ertapenémom (napr. myoklonus, záchvaty, zmenený duševný stav, znížená úroveň vedomia), je potrebné zvážiť ukončenie liečby ertapenémom. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú vyššie riziko encefalopatie vyvolanej ertapenémom a jej ústup môže trvať dlhšie.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje približne 137 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie zapríčinené inhibíciou klirensu sprostredkovaného P-glykoproteínom alebo klirensu sprostredkovaného CYP sú nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej s karbapenémovými antibiotikami boli hlásené zníženia hladín kyseliny valproovej, ktoré môžu klesnúť pod terapeutické rozpätie. Znížené hladiny kyseliny valproovej

môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov. Súbežné používanie ertapenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa preto neodporúča a je potrebné zvážiť alternatívne antibakteriálne alebo antikonvulzívne liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neuskutočnili sa primerané a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálno-fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Ertapeném sa však nemá používať počas gravidity, pokiaľ možný prínos nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Ertapeném sa vylučuje do ľudského mlieka. Matky, ktoré dostávajú ertapeném, nemajú svoje deti dojčiť vzhľadom na možné nežiaduce účinky na dieťa.

Fertilita

Neexistujú žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie týkajúce sa účinku ertapenému na fertilitu u mužov a žien. Predklinické štúdie nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ertapenem AptaPharma môže ovplyvniť schopnosť pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že pri Ertapeneme AptaPharma boli hlásené závrat a somnolencia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Celkový počet pacientov liečených ertapenémom v klinických štúdiách bol vyše 2 200, z nich viac ako 2 150 dostalo dávku ertapenému 1 g. Nežiaduce reakcie (t.j. považované skúšajúcim za možno, pravdepodobne alebo určite súvisiace s liekom) boli hlásené u približne 20 % pacientov liečených ertapenémom. V dôsledku nežiaducich reakcií bola liečba ukončená u 1,3 % pacientov. Ďalších 476 pacientov dostalo ertapeném ako jednorazovú 1 g dávku pred chirurgickým zákrokom v klinickej štúdii profylaxie infekcií operačného miesta po kolorektálnom chirurgickom zákroku.

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými počas liečby a v rámci sledovania 14 dní po ukončení liečby: hnačka (4,8 %), komplikácie žily v mieste podania infúzie (4,5 %) a nauzea (2,8 %).

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli najčastejšie hlásené laboratórne abnormality a ich incidencia počas liečby a v rámci sledovania 14 dní po ukončení liečby: zvýšenia ALT (4,6 %), AST (4,6 %), alkalické fosfatázy (3,8 %) a počtu trombocytov (3,0 %).

Pediatrická populácia (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov):

Celkový počet pacientov liečených ertapenémom v klinických štúdiách bol 384. Celkový bezpečnostný profil je porovnateľný s profilom u dospelých pacientov. Nežiaduce reakcie (t.j. považované skúšajúcim za možno, pravdepodobne alebo určite súvisiace s liekom) boli hlásené u približne 20,8 % pacientov liečených ertapenémom. V dôsledku nežiaducich reakcií bola liečba ukončená u 0,5 % pacientov.

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli najčastejšími nežiaducimi reakciami počas liečby a v rámci sledovania 14 dní po ukončení liečby: hnačka (5,2 %) a bolesť v mieste podania infúzie (6,1 %).

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli najčastejšie hlásené laboratórne abnormality a ich

incidencia počas liečby a v rámci sledovania 14 dní po ukončení liečby: pokles počtu neutrofilov (3,0 %) a zvýšenia ALT (2,9 %) a AST (2,8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

U pacientov, ktorí dostávali len ertapeném, boli počas liečby a v rámci sledovania 14 dní po ukončení liečby hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov)

	<i>Dospelí vo veku 18 rokov a starší</i>	<i>Deti a dospievajúci (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)</i>
Infekcie a nákazy	<i>Menej časté:</i> orálna kandidóza, kandidóza, mykotická infekcia, pseudomembranózna enterokolitída, vaginitída <i>Zriedkavé:</i> pneumónia, dermatomykóza, pooperačná infekcia rany, infekcia močových ciest	
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Zriedkavé:</i> neutropénia, trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému	<i>Zriedkavé:</i> alergia <i>Neznáme:</i> anafylaxia vrátane anafylaktoidných reakcií	
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Menej časté:</i> anorexia <i>Zriedkavé:</i> hypoglykémia	
Psychické poruchy	<i>Menej časté:</i> nespavosť, zmätenosť <i>Zriedkavé:</i> agitovanosť, úzkosť, depresia <i>Neznáme:</i> zmenený duševný stav (zahŕňajúci agresivitu, delírium, dezorientáciu, zmeny mentálneho stavu)	<i>Neznáme:</i> zmenený duševný stav (zahŕňajúci agresivitu)
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolesť hlavy <i>Menej časté:</i> závrat, somnolencia, porucha chuti, záchvat (pozri časť 4.4) <i>Zriedkavé:</i> tremor, synkopa <i>Neznáme:</i> halucinácie, znížená úroveň vedomia, dyskinéza, myoklonus, porucha chôdze, encefalopatia (pozri časť 4.4)	<i>Menej časté:</i> bolesť hlavy <i>Neznáme:</i> halucinácie
Poruchy oka	<i>Zriedkavé:</i> poškodenie skléry	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté:</i> sínusová bradykardia <i>Zriedkavé:</i> arytmia, tachykardia	

	<i>Dospelí vo veku 18 rokov a starší</i>	<i>Deti a dospievajúci (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)</i>
Poruchy ciev	Časté: komplikácie žily v mieste podania infúzie, flebitída/tromboflebitída Menej časté: hypotenzia Zriedkavé: krvácanie, zvýšený krvný tlak	Menej časté: nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté: dyspnoe, faryngálny diskomfort Zriedkavé: nazálna kongescia, kašeľ, epistaxa, šelesty/chrapoty, sipot	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: hnačka, nauzea, vracanie Menej časté: zápcha, regurgitácia žalúdočnej kyseliny, sucho v ústach, dyspepsia, bolesť brucha Zriedkavé: dysfágia, fekálna inkontinencia, pelvická peritonitída Neznáme: škvrny na zuboch	Časté: hnačka Menej časté: sfarbenie stolice, meléna
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé: cholecystitída, žltáčka, porucha pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: vyrážka, pruritus Menej časté: erytém, urtikária Zriedkavé: dermatitída, deskvamácia, hypersenzitívna vaskulitída Neznáme: akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm)	Časté: plienková dermatitída Menej časté: erytém, vyrážka, petéchie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé: svalové kŕče, bolesť ramena Neznáme: svalová slabosť	
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé: renálna insuficiencia, akútna renálna insuficiencia	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Zriedkavé: abortus	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zriedkavé: genitálne krvácanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté: extravazácia, slabosť/únava, horúčka, edém/opuch, bolesť v hrudníku Zriedkavé: indurácia v mieste podania injekcie, nevoľnosť	Časté: bolesť v mieste podania infúzie Menej časté: pálenie v mieste podania infúzie, svrbenie v mieste podania infúzie, erytém v mieste podania infúzie, erytém v mieste podania injekcie, teplo v mieste podania infúzie

	<i>Dospelí vo veku 18 rokov a starší</i>	<i>Deti a dospievajúci (vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov)</i>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Biochémia	<i>Časté:</i> zvýšenia ALT, AST, alkalickej fosfatázy <i>Menej časté:</i> zvýšenia celkového bilirubínu, priameho bilirubínu, nepriameho bilirubínu, kreatinínu, urey a glukózy v sére <i>Zriedkavé:</i> zníženia hydrogenuhličitanov, kreatinínu a draslíka v sére; zvýšenia LDH, fosforu a draslíka v sére	<i>Časté:</i> zvýšenia ALT a AST
Hematológia	<i>Časté:</i> zvýšenie počtu trombocytov <i>Menej časté:</i> zníženia počtu bielych krviniek, trombocytov, segmentovaných neutrofilov, hemoglobínu a hematokritu; zvýšenia počtu eozinofilov, aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, protrombínového času, počtu segmentovaných neutrofilov a bielych krviniek <i>Zriedkavé:</i> zníženie počtu lymfocytov; zvýšenia počtu nesegmentovaných neutrofilov, lymfocytov, metamyelocytov, monocytov, myelocytov; atypických lymfocytov	<i>Časté:</i> zníženie počtu neutrofilov <i>Menej časté:</i> zvýšenia počtu trombocytov, aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, protrombínového času, zníženie hemoglobínu
Analýza moču	<i>Menej časté:</i> zvýšenia baktérií, bielych krviniek, epitelových buniek a erytrocytov v moči; prítomnosť kvasiniek v moči <i>Zriedkavé:</i> zvýšenie urobilinogénu	
Rôzne	<i>Menej časté:</i> pozitívny toxín <i>Clostridium difficile</i>	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania ertapenémom. Predávkovanie ertapenémom je nepravdepodobné. Intravenózne podávanie ertapenému v dávke 3 g denne počas 8 dní zdravým dospelým dobrovoľníkom nevedlo k významnej toxicite. Neúmyselné podanie až 3 g denne nemalo v klinických štúdiách u dospelých za následok klinicky významné nežiaduce reakcie. V pediatrických klinických štúdiách nevedla jednorazová intravenózna (i.v.) dávka 40 mg/kg až do maximálnej výšky 2 g k toxicite.

V prípade predávkovania je však potrebné liečbu Ertapenemom Aptapharma ukončiť a podávať celkovú podpornú liečbu, až do vylúčenia lieku obličkami.

Ertapeném je možné do určitej miery odstrániť hemodialýzou (pozri časť 5.2), nie sú však k dispozícii žiadne údaje o použití hemodialýzy na liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH03

Mechanizmus účinku

Ertapeném inhibuje syntézu bakteriálnej bunkovej steny naviazaním sa na proteíny viažuce penicilín (PVP). U *Escherichia coli* má najvyššiu afinitu k PVP 2 a 3.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

V predklinických štúdiách FK/FD sa podobne, ako pri iných beta-laktámových antimikrobiálnych látkach zistilo, že čas, keď plazmatická koncentrácia ertapenému prekročí MIC infikujúceho mikroorganizmu, najlepšie koreluje s účinnosťou.

Mechanizmus rezistencie

V pozorovacích štúdiách v Európe bola rezistencia u druhov považovaných za citlivé na ertapeném menej častá. U rezistentných izolátov sa rezistencia na iné antibiotiká zo skupiny karbapenémov pozorovala u niektorých, ale nie u všetkých izolátov. Ertapeném je efektívne stabilný voči hydrolýze väčšinou tried betalaktamáz vrátane penicilináz, cefalosporináz a betalaktamáz s rozšíreným spektrom, nie však metalobetalaktamáz.

Meticilín-rezistentné stafylokoky a enterokoky sú rezistentné voči ertapenému v dôsledku necitlivosti cieľového PVP; *P. aeruginosa* a iné nefermentačné baktérie sú vo všeobecnosti rezistentné, pravdepodobne kvôli obmedzenej penetrácii a aktívnemu efluxu.

Rezistencia u *Enterobacteriaceae* je menej častá a ertapeném je spravidla účinný proti *Enterobacteriaceae* s betalaktamázami s rozšíreným spektrom (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL). Rezistencia sa však môže pozorovať, ak sú ESBL alebo iné účinné betalaktamázy (napr. typy AmpC) prítomné v spojení so zníženou permeabilitou vyplývajúcou zo straty jedného alebo viacerých porínov vonkajšej membrány alebo so zvýšeným efluxom. Rezistencia môže vzniknúť aj akvizíciou betalaktamáz s významnou karbapeném-hydrolyzujúcou aktivitou (napr. IMP a VIM metalobetalaktamázy alebo typy KPC), hoci tieto sú zriedkavé.

Mechanizmus účinku ertapenému sa líši od iných tried antibiotík, ako sú chinolóny, aminoglykozidy, makrolidy a tetracyklíny. Medzi ertapenénom a týmito látkami nie je skrížená rezistencia súvisiaca so zmenou cieľovej molekuly. U niektorých mikroorganizmov sa však môže vyskytovať rezistencia na viac ako jeden druh antibiotík, pokiaľ jej mechanizmom je alebo zahŕňa impermeabilitu pre niektoré zlúčeniny a/alebo efluxnú pumpu.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre ertapeném a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pre vybrané druhy líšiť podľa geografickej polohy a času, preto je žiaduce získať lokálne informácie o rezistencii, hlavne pri liečbe závažných infekcií.

V Európskej únii boli hlásené lokalizované ohniská infekcií spôsobené karbapeném-rezistentnými organizmami. Informácie uvedené nižšie poskytujú iba orientačný návod na určenie pravdepodobnosti či bude mikroorganizmus citlivý na ertapeném alebo nie.

Bežne citlivé druhy:
Gram-pozitívne aeróby:
Meticilín-citlivé stafylokoky (vrátane <i>Staphylococcus aureus</i>)*
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *†
<i>Streptococcus pyogenes</i>

Gram-negatívne aeróby: <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>
Anaeróby: druhy <i>Clostridium</i> (okrem <i>C. difficile</i>)* druhy <i>Eubacterium</i> * druhy <i>Fusobacterium</i> * druhy <i>Peptostreptococcus</i> * <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * druhy <i>Prevotella</i> *
Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:
Gram-pozitívne aeróby: Meticilín-rezistentné stafylokoky ^{†‡}
Anaeróby: <i>Bacteroides fragilis</i> a druhy skupiny <i>B. fragilis</i> *
Inherentne rezistentné mikroorganizmy:
Gram-pozitívne aeróby: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoky vrátane <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negatívne aeróby: druhy <i>Aeromonas</i> druhy <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeróby: druhy <i>Lactobacillus</i>
Iné: druhy <i>Chlamydia</i> druhy <i>Mycoplasma</i> druhy <i>Rickettsia</i> druhy <i>Legionella</i>

* Aktivita bola uspokojivo preukázaná v klinických štúdiách.

† Účinnosť ertapenému v liečbe komunitnej pneumónie vyvolanej penicilín-rezistentným *Streptococcus pneumoniae* nebola stanovená.

[‡] Frekvencia získanej rezistencie >50 % v niektorých členských štátoch.

Meticilín-rezistentné stafylokoky (vrátane MRSA) sú vždy rezistentné voči betalaktámom.

Informácie z klinických štúdií

Účinnosť v pediatrických štúdiách

V randomizovaných porovnávacích multicentrických štúdiách s pacientmi vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov sa primárne hodnotila bezpečnosť u pediatrických pacientov a sekundárne účinnosť ertapenému.

Podiel pacientov s hodnotením priaznivej klinickej odpovede počas poliečebnej návštevy v klinickej populácii MITT je uvedený nižšie:

Typ ochorenia [†]	Veková skupina	Ertapeném		Ceftriaxón	
		n/m	%	n/m	%
Komunitná pneumónia (community acquired pneumonia, CAP)	od 3 do 23 mesiacov	31/35	88,6	13/13	100,0
	od 2 do 12 rokov	55/57	96,5	16/17	94,1
	od 13 do 17 rokov	3/3	100,0	3/3	100,0
Typ ochorenia	Veková skupina	Ertapeném		Tikarcilín/klavulanát	
		n/m	%	n/m	%
Intraabdominálne infekcie (IAI)	od 2 do 12 rokov	28/34	82,4	7/9	77,8
	od 13 do 17 rokov	15/16	93,8	4/6	66,7
Akútne infekcie panvy (AIP)	od 13 do 17 rokov	25/25	100,0	8/8	100,0

[†] Zahŕňa 9 pacientov v skupine s ertapenémom (7 CAP a 2 IAI), 2 pacientov v skupine s ceftriaxónom (2 CAP) a 1 pacienta s IAI v skupine s tikarcilínom/klavulanátom so sekundárnou bakteriémiou pri vstupe do tejto štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrácie

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenóznej infúzii dávky 1 g boli u zdravých mladých dospelých (vo veku od 25 do 45 rokov) 155 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 9 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní a 1 mikrogram/ml 24 hodín po podaní.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) ertapenému stúpa u dospelých takmer dávkovo-proporcionálne v rozsahu dávky od 0,5 do 2 g.

Po opakovaných intravenózných dávkach v rozsahu od 0,5 do 2 g denne nedochádza u dospelých ku kumulácii ertapenému.

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenóznej infúzii dávky 15 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) boli u pacientov vo veku od 3 do 23 mesiacov 103,8 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 13,5 mikrogramov/ml 6 hodín po podaní a 2,5 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní.

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenóznej infúzii dávky 15 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) boli u pacientov vo veku od 2 do 12 rokov 113,2 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 12,8 mikrogramov/ml 6 hodín po podaní a 3,0 mikrogramy/ml 12 hodín po podaní.

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenóznej infúzii dávky 20 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) boli u pacientov vo veku od 13 do 17 rokov 170,4 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie), 7,0 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní a 1,1 mikrogramu/ml 24 hodín po podaní.

Priemerné plazmatické koncentrácie ertapenému po jednorazovej 30-minútovej intravenóznej infúzii dávky 1 g u troch pacientov vo veku od 13 do 17 rokov boli 155,9 mikrogramov/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podaní (koniec infúzie) a 6,2 mikrogramov/ml 12 hodín po podaní.

Distribúcia

Ertapeném sa vo vysokej miere viaže na ľudské plazmatické proteíny. U zdravých mladých dospelých (vo veku od 25 do 45 rokov) sa väzba ertapenému na proteíny znižuje so stúpajúcou plazmatickou koncentráciou, od približne 95 % viazaného ertapenému pri približnej plazmatickej koncentrácii < 50 mikrogramov/ml do približne 92 % viazaného ertapenému pri približnej plazmatickej koncentrácii 155 mikrogramov/ml (priemerná koncentrácia dosiahnutá na konci intravenóznej infúzie 1 g).

Distribučný objem (V_{ds}) ertapenému u dospelých je približne 8 litrov (0,11 litra/kg) a približne 0,2 litra/kg u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov a približne 0,16 litra/kg u pediatrických pacientov vo veku od 13 do 17 rokov.

Koncentrácie ertapenému dosiahnuté v tekutine kožných pľuzgierov dospelých pacientov v každom odberovom bode na tretí deň intravenózneho podávania 1 g jedenkrát denne preukázali hodnotu pomeru AUC v tekutine kožných pľuzgierov : AUC v plazme 0,61.

In vitro štúdie naznačujú, že účinok ertapenému na väzbu iných liekov silne sa viažucich na plazmatické proteíny (warfarín, etinylestradiol a noretindrón) bol malý. Zmena vo väzbe bola < 12 % pri maximálnych plazmatických koncentráciách ertapenému po dávke 1 g. *In vivo* probenecid (500 mg každých 6 hodín) znížil viazanú frakciu ertapenému v plazme na konci infúzie u osôb, ktorým bola podaná jednorazová intravenózna dávka 1 g z približne 91 % na približne 87 %. Predpokladá sa, že účinok tejto zmeny je prechodný. Klinicky významná interakcia spôsobená vytesnením iného lieku ertapenénom, alebo vytesnením ertapenému iným liekom je nepravdepodobná.

In vitro štúdie naznačujú, že ertapeném neinhibuje transport digoxínu alebo vinblastínu sprostredkovaný P-glykoproteínom a že ertapeném nie je substrátom pre transport sprostredkovaný P-glykoproteínom.

Biotransformácia

U zdravých mladých dospelých (vo veku od 23 do 49 rokov) po intravenóznei infúzii dávky 1 g rádioaktívne značeného ertapenému bola rádioaktivita plazmy tvorená predovšetkým (94 %) ertapenénom. Hlavným metabolitom ertapenému je derivát s otvoreným kruhom vzniknutý hydrolyzou betalaktámového kruhu dehydropeptidázou-I.

In vitro štúdie na ľudských pečňových mikrozómoch naznačujú, že ertapeném neinhibuje metabolizmus sprostredkovaný ktoroukoľvek zo šiestich hlavných izoformiem CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4.

Eliminácia

U zdravých mladých dospelých (vo veku od 23 do 49 rokov) sa po intravenóznom podaní dávky 1 g rádioaktívne značeného ertapenému približne 80 % podanej dávky vylúčilo v moči a 10 % v stolici. Z 80 % vylúčených v moči sa približne 38 % vylúčilo ako nezmenený ertapeném a približne 37 % ako metabolit s otvoreným kruhom.

U zdravých mladých dospelých (vo veku od 18 do 49 rokov) a u pacientov vo veku od 13 do 17 rokov je priemerný plazmatický polčas po podaní intravenóznei dávky 1 g približne 4 hodiny. Priemerný plazmatický polčas u detí vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov je približne 2,5 hodiny. Priemerné koncentrácie ertapenému v moči prekročili 984 mikrogramov/ml počas obdobia 0 až 2 hodín po podaní a prekročili 52 mikrogramov/ml počas obdobia 12 až 24 hodín po podaní.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie ertapenému sú porovnateľné u mužov a žien.

Starší pacienti

Plazmatické koncentrácie po intravenóznei dávke 1 g a 2 g ertapenému sú o niečo vyššie (približne o 39 % a 22 % v uvedenom poradí) u zdravých starších dospelých (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladými dospelými (< 65 rokov). Ak nie je prítomná závažná porucha funkcie obličiek, u starších

pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Plazmatické koncentrácie ertapenému po intravenóznei dávke 1 g jedenkrát denne sú u pediatrických pacientov vo veku od 13 do 17 rokov porovnateľné s dospelými.

Hodnoty farmakokinetických parametrov boli po podaní dávky 20 mg/kg (do maximálnej dávky 1 g) pacientom vo veku od 13 do 17 rokov vo všeobecnosti porovnateľné s hodnotami u zdravých mladých dospelých. Na odhad farmakokinetických údajov pre prípad, že by všetci pacienti v tejto vekovej skupine

dostali dávku 1 g boli farmakokinetické údaje na základe predpokladu lineárnej závislosti prepočítané na dávku 1 g. Porovnanie výsledkov ukazuje, že po podaní dávky 1 g ertapenému jedenkrát denne pacientom vo veku od 13 do 17 rokov je farmakokinetický profil porovnateľný s dospelými pacientmi. Pomery (13 až 17-roční/dospelí) AUC, koncentrácie na konci podania infúzie a koncentrácie v strede dávkovacieho intervalu boli 0,99; 1,20 a 0,84 v uvedenom poradí.

Plazmatické koncentrácie v strede dávkovacieho intervalu po podaní jednorazovej intravenózne dávky 15 mg/kg ertapenému pacientom vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov sú porovnateľné s plazmatickými koncentraciami v strede dávkovacieho intervalu po intravenóznom podaní dávky 1 g jedenkrát denne dospelým pacientom (pozri Plazmatické koncentrácie). Plazmatický klírens (ml/min/kg) ertapenému u pacientov vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov je približne 2-násobne vyšší v porovnaní s dospelými. Pri dávke 15 mg/kg boli hodnota AUC a plazmatické koncentrácie v strede dávkovacieho intervalu u pacientov vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov porovnateľné s hodnotami po intravenóznom podaní dávky 1 g ertapenému mladým zdravým dospelým.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika ertapenému u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Vzhľadom na obmedzený rozsah metabolizmu ertapenému v pečeni sa nepredpokladá, že by jeho farmakokinetika bola ovplyvnená poruchou funkcie pečene. Z tohto dôvodu sa neodporúča žiadna úprava dávkovania u pacientov s poruchou pečene.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 1 g ertapenému dospelým sú AUC celkového ertapenému (viazaného a neviazaného) a neviazaného ertapenému podobné u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (Cl_{Cr} 60 až 90 ml/min/1,73 m²) ako u zdravých osôb (vo veku 25 až 82 rokov). AUC celkového ertapenému a neviazaného ertapenému sú u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (Cl_{Cr} 31 až 59 ml/min/1,73 m²) približne 1,5- a 1,8-násobne vyššie v porovnaní so zdravými osobami. AUC celkového ertapenému a neviazaného ertapenému sú u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (Cl_{Cr} 5 až 30 ml/min/1,73 m²) približne 2,6- a 3,4-násobne vyššie v porovnaní so zdravými osobami. AUC celkového ertapenému a neviazaného ertapenému sú u pacientov podstupujúcich hemodialýzu medzi jednotlivými hemodialýzami približne 2,9- a 6,0-násobne vyššie v porovnaní so zdravými osobami. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 1 g tesne pred začiatkom hemodialýzy sa do dialyzátu vylúči približne 30 % dávky. K dispozícii nie sú údaje u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti ertapenému u pacientov s pokročilou poruchou funkcie obličiek a u pacientov podstupujúcich hemodialýzu na to, aby bolo možné odporučiť dávku. Ertapeném sa preto nemá používať u týchto pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U potkanov, ktoré dostali vysoké dávky ertapenému sa však vyskytlo zníženie počtu neutrofilov, ktoré sa nepovažovalo za významný bezpečnostný problém. Dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál ertapenému sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenuhličitan sodný (E500)
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Na rekonštitúciu alebo podanie ertapenému nepoužívajte rozpúšťadlá alebo infúzne tekutiny obsahujúce dextrózu.

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: Rekonštituované roztoky sa majú použiť okamžite. Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní pre zriedené roztoky (približne 20 mg/ml ertapenému) sa preukázala počas 6 hodín pri teplote 25 °C alebo počas 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C (v chladničke). Roztoky sa majú použiť do 4 hodín po vybratí z chladničky. Roztoky Ertapenemu AptaPharma neuchovávajú v mrazničke.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii/zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné, číre 20 ml injekčné liekovky zo skla typu I s chlórbutylovými gumovými injekčnými zátkami a hliníkovými/nalakovanými vyklápacími viečkami.

Dodáva sa v baleniach po 1 injekčnej liekovke alebo po 10 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie:

Len na jednorazové použitie.

Rekonštituované roztoky sa majú zriediť v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) okamžite po príprave.

Príprava na intravenózne podanie:

Ertapenem AptaPharma sa musí pred podaním rekonštituovať a potom zriediť.

Dospelí a dospievajúci (vo veku od 13 do 17 rokov)

Rekonštitúcia

Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky Ertapenem AptaPharma 1 g s 10 ml vody na injekcie alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), čím získate rekonštituovaný roztok s koncentráciou približne 100 mg/ml. Pri rozpúšťaní dobre pretrepte.

Riedenie

Pre 50 ml vak s rozpúšťadlom: Pre dávku 1 g okamžite preneste rekonštituovaný obsah injekčnej liekovky do 50 ml vaku s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %); alebo

Pre 50 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom: Pre dávku 1 g odoberte a zlikvidujte 10 ml z 50 ml injekčnej liekovky s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Preneste rekonštituovaný obsah injekčnej liekovky Ertapenem AptaPharma 1 g do 50 ml injekčnej liekovky s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Infúzia

Podajte v infúzii trvajúcej 30 minút.

Deti (vo veku od 3 mesiacov do 12 rokov)

Rekonštitúcia

Rekonštituujte obsah injekčnej liekovky Ertapenem Aptapharma 1 g s 10 ml vody na injekcie alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), čím získate rekonštituovaný roztok s koncentráciou približne 100 mg/ml. Pri rozpúšťaní dobre pretrepte.

Riedenie

Pre vak s rozpúšťadlom: Objem zodpovedajúci dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (nemá sa prekročiť dávka 1 g/deň) preneste do vaku s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby výsledná koncentrácia bola 20 mg/ml alebo nižšia; alebo

Pre injekčnú liekovku s rozpúšťadlom: Objem zodpovedajúci dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (nemá sa prekročiť dávka 1 g/deň) preneste do injekčnej liekovky s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby výsledná koncentrácia bola 20 mg/ml alebo nižšia.

Infúzia

Podajte v infúzii trvajúcej 30 minút.

Kompatibilita Ertapenemu Aptapharma bola preukázaná s intravenóznymi roztokmi obsahujúcimi sodnú soľ heparínu a chlorid draselný.

Vždy, keď to obal umožňuje, sa majú rekonštituované roztoky pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Roztoky Ertapenemu Aptapharma sú bezfarebné až svetložlté. Zmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú účinnosť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0028/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. marca 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025