

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ertapenem AptaPharma 1 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži ertapenemnatrij što odgovara 1,0 g ertapenema.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 137 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje

Ertapenem AptaPharma je indiciran u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 mjeseca do 17 godina) i u odraslih za liječenje sljedećih infekcija ako su uzrokovane bakterijama koje su sigurno ili vrlo vjerojatno osjetljive na ertapenem i kada je potrebna parenteralna terapija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- intraabdominalnih infekcija
- izvanbolnički stečene pneumonije
- akutnih ginekoloških infekcija
- infekcija kože i mekih tkiva kod dijabetičkog stopala (vidjeti dio 4.4)

Prevenција

Ertapenem AptaPharma je u odraslih indiciran za profilaksu infekcije operativnog područja nakon elektivnog kolorektalnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 4.4).

Treba uzeti u obzir službene preporuke u vezi primjerene primjene antimikrobnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje

Odrasli i adolescenti (13 do 17 godina): Doza lijeka Ertapenem AptaPharma je 1 gram (g) jedanput na dan, primijenjeno intravenskim putem (vidjeti dio 6.6).

Dojenčad i djeca (3 mjeseca do 12 godina): Doza lijeka Ertapenem AptaPharma je 15 mg/kg dvaput na dan (ne smije prijeći 1 g na dan), primijenjeno intravenskim putem (vidjeti dio 6.6).

Prevenција

Odrasli: Kako bi se spriječile infekcije operativnog područja nakon elektivnog kolorektalnog kirurškog zahvata, preporučeno doziranje je 1 g primijenjeno kao jednokratna intravenska doza koju treba završiti unutar 1 sata prije kirurške incizije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ertapenem AptaPharma u djece mlađe od 3 mjeseca nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka..

Oštećenje funkcije bubrega

Ertapenem AptaPharma se može primjenjivati u liječenju infekcija u odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika u kojih klirens kreatinina iznosi $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nije potrebna prilagodba doze. Podaci o sigurnosti primjene i djelotvornosti ertapenema u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nisu dovoljni da bi se na temelju njih mogla preporučiti odgovarajuća doza. Stoga tim bolesnicima ne treba davati ertapenem (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni u djece i adolescenata s oštećenjem bubrega.

Hemodijaliza

Podaci o sigurnosti primjene i djelotvornosti ertapenema u bolesnika na hemodijalizi nisu dovoljni da bi se na temelju njih mogla preporučiti odgovarajuća doza. Stoga tim bolesnicima ne treba davati ertapenem.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Treba primijeniti preporučenu dozu lijeka Ertapenem AptaPharma, osim u slučajevima teškog oštećenja bubrega (vidjeti *Oštećenje funkcije bubrega*).

Način primjene

Intravenska primjena: Ertapenem AptaPharma treba davati u infuziji tijekom 30 minuta.

Trajanje terapije lijekom Ertapenem AptaPharma obično iznosi od 3 do 14 dana, ali može varirati ovisno o vrsti i težini infekcije te njezinu uzročnom patogenu (patogenima). Ako je to klinički indicirano, nakon kliničkog poboljšanja može se prijeći na odgovarajući peroralni antibiotik.

Otopine lijeka Ertapenem AptaPharma mogu biti bezbojne do blijedožute boje.

Za uputu o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Preosjetljivost na bilo koji drugi antibiotik iz skupine karbapenema
- Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koji drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (npr. peniciline ili cefalosporine).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika liječenih beta-laktamima prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Vjerojatnije je da će te reakcije nastupiti u bolesnika koji u anamnezi imaju preosjetljivost na više alergena. Prije započinjanja terapije

ertapenemom potrebno je prikupiti detaljne podatke o prethodnim reakcijama preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine, ostale beta-laktame i druge alergene (vidjeti dio 4.3). Ako nastupi alergijska reakcija na ertapenem (vidjeti dio 4.8), liječenje treba odmah prekinuti. **Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtijevaju hitno liječenje.**

Superinfekcija

Dugotrajna primjena ertapenema može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Neophodno je ponovno procijeniti stanje bolesnika. Ako se tijekom liječenja pojavi superinfekcija, treba poduzeti odgovarajuće mjere.

Kolitis povezan s primjenom antibiotika

Prilikom liječenja ertapenemom prijavljeni su kolitis povezan s primjenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis, koji mogu biti različitog intenziteta, od blagog do po život opasnog. Stoga je važno ovu dijagnozu uzeti u obzir kod bolesnika kod kojih se nakon primjene antibiotika pojavi proljev. Treba razmotriti prekid liječenja lijekom Ertapenem AptaPharma te primjenu specifičnog liječenja za *Clostridium difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Napadaji

Tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika liječenih ertapenemom (1 g jedanput na dan) napadaji su prijavljeni za vrijeme liječenja ili u 14-dnevnom razdoblju praćenja. Napadaji su bili češći u starijih bolesnika i u bolesnika s postojećim poremećajima središnjeg živčanog sustava (npr. moždanim lezijama ili napadajima u anamnezi) i/ili kompromitiranom funkcijom bubrega. Slična su bila zapažanja i nakon stavljanja lijeka u promet.

Istodobna primjena s valproatnom kiselinom

Ne preporučuje se istodobna primjena ertapenema i valproatne kiseline/natrijevog valproata (vidjeti dio 4.5).

Suboptimalna izloženost

Na temelju dostupnih podataka ne može se isključiti da bi u malom broju kirurških zahvata koji traju dulje od 4 sata koncentracije ertapenema kojima su bolesnici izloženi mogle biti manje od optimalnih, s posljedičnim rizikom od mogućeg neuspješnog liječenja. Stoga je u takvim neuobičajenim slučajevima potreban oprez.

Napomene za primjenu u određenim populacijama

Iskustvo s primjenom ertapenema u liječenju teških infekcija je ograničeno. U kliničkim ispitivanjima liječenja izvanbolnički stečene pneumonije u odraslih osoba, 25 % bolesnika liječenih ertapenemom koje je bilo moguće ocijeniti imalo je težak oblik bolesti (definiran kao indeks težine pneumonije >III). U kliničkom ispitivanju liječenja akutnih ginekoloških infekcija u odraslih osoba, 26 % bolesnica koje je bilo moguće ocijeniti i koje su liječene ertapenemom imalo je težak oblik infekcije (definirano kao tjelesna temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ i/ili bakterijemija); u deset bolesnica ustanovljena je bakterijemija. U kliničkom ispitivanju liječenja intraabdominalnih infekcija u odraslih, 30 % bolesnika liječenih ertapenemom koje je bilo moguće ocijeniti imalo je generalizirani peritonitis, a 39 % infekciju drugih organa osim crvuljka, uključujući želudac, dvanaesnik, tanko crijevo, debelo crijevo i žučni mjehur; broj bolesnika obuhvaćenih procjenom koji su pri uključivanju u ispitivanje imali rezultat ≥ 15 prema bodovnom sustavu APACHE II bio je ograničen pa nije utvrđena djelotvornost u tih bolesnika.

Nije utvrđena djelotvornost lijeka Ertapenem AptaPharma u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae* rezistentnom na penicilin.

Nije utvrđena djelotvornost ertapenema u liječenju infekcija dijabetičkog stopala praćenih osteomijelitisom.

Relativno je malo iskustva s primjenom ertapenema u djece mlađe od dvije godine. U ovoj dobnoj

skupini s osobitom pozornošću treba utvrditi osjetljivost uzročnika infekcije na ertapenem. Nema podataka o primjeni u djece mlađe od 3 mjeseca.

Encefalopatija

Kod primjene ertapenema zabilježena je encefalopatija (vidjeti dio 4.8). Ako se sumnja na encefalopatiju izazvanu ertapenemom (npr. mioklonus, napadaji, promijenjeno stanje svijesti, smanjena razina svijesti), potrebno je razmotriti prekid primjene ertapenema. Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega izloženi su većem riziku od encefalopatije uzrokovane ertapenemom te oporavak može biti dugotrajan.

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži približno 137 mg natrija po bočici od 1,0 g što odgovara 7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije uzrokovane inhibicijom klirensa lijekova iz organizma posredovanim P-glikoproteinom ili CYP enzimima nisu vjerojatne (vidjeti dio 5.2).

Pri istodobnoj primjeni valproatne kiseline i lijekova iz skupine karbapenema prijavljene su snižene razine valproatne kiseline koje mogu pasti i ispod terapijskog raspona. Snižene koncentracije valproatne kiseline mogu dovesti do neadekvatne kontrole napadaja; stoga se istodobna primjena ertapenema i valproatne kiseline/natrijevog valproata ne preporučuje te je potrebno razmotriti primjenu zamjenskog antibiotika ili antikonvulziva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedene adekvatne i dobro kontrolirane studije u trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot i postnatalni razvoj. Međutim, ertapenem se ne bi trebao uzimati u trudnoći osim u slučaju da moguća korist od liječenja nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Ertapenem se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčeta, majke ne bi trebale dojiti dok primaju ertapenem.

Plodnost

Nema adekvatnih i dobro kontroliranih studija učinka ertapenema na plodnost muškaraca i žena. Pretkliničke studije ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o učincima lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ertapenem AptaPharma može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da su pri primjeni lijeka Ertapenem AptaPharma prijavljene omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Ukupan broj bolesnika liječenih ertapenemom u kliničkim studijama bio je veći od 2200, a od njih

je više od 2150 primilo dozu od 1 g ertapenema. Nuspojave (tj. one reakcije čiju je povezanost s lijekom ispitivač smatrao mogućom, vjerojatnom ili sigurnom) su prijavljene u približno 20 % bolesnika liječenih ertapenemom. Liječenje je zbog nuspojava prekinuto u 1,3 % bolesnika. Dodatnih 476 bolesnika primilo je ertapenem u jednokratnoj dozi od 1 g prije operacije, u kliničkoj studiji profilakse infekcije operativnog područja nakon kolorektalnog kirurškog zahvata.

U bolesnika koji su primali samo Ertapenem Aptapharma najčešće nuspojave prijavljene za vrijeme terapije i praćenja tijekom 14 dana nakon završetka liječenja bile su: proljev (4,8 %), komplikacije na veni u koju je davana infuzija (4,5 %) i mučnina (2,8 %).

U bolesnika koji su primali samo Ertapenem Aptapharma najčešće prijavljena odstupanja od normalnih vrijednosti laboratorijskih pretraga i njihova stopa incidencije za vrijeme terapije i tijekom 14 dana nakon prestanka liječenja bila su: povišene vrijednosti ALT-a (4,6 %), AST-a (4,6 %), alkalne fosfataze (3,8 %) i broja trombocita (3,0 %).

Pedijatrijska populacija (3 mjeseca do 17 godina):

U kliničkim ispitivanjima ertapenemom su liječena ukupno 384 bolesnika. Ukupan sigurnosni profil bio je usporediv s onim u odraslih bolesnika. Nuspojave (tj. one reakcije čiju je povezanost s lijekom ispitivač smatrao mogućom, vjerojatnom ili sigurnom) bile su prijavljene u približno 20,8 % bolesnika liječenih ertapenemom. Liječenje je zbog nuspojava prekinuto u 0,5 % bolesnika.

U bolesnika koji su primali samo Ertapenem Aptapharma najčešće nuspojave prijavljene za vrijeme terapije i praćenja tijekom 14 dana nakon završetka liječenja bile su: proljev (5,2 %) i bol na mjestu infuzije (6,1 %).

U bolesnika koji su primali samo Ertapenem Aptapharma najčešće prijavljena odstupanja od normalnih vrijednosti laboratorijskih pretraga za vrijeme terapije i praćenja tijekom 14 dana nakon prestanka liječenja bila su: snižen broj neutrofila (3,0 %) i povišene vrijednosti ALT-a (2,9 %) i AST-a (2,8 %).

Tablični prikaz nuspojava

U bolesnika koji su primali samo ertapenem, za vrijeme terapije i praćenja tijekom 14 dana nakon prestanka liječenja prijavljene su sljedeće nuspojave:

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

	<i>Odrasli u dobi od 18 godina i stariji</i>	<i>Djeca i adolescenti (3 mjeseca do 17 godina)</i>
Infekcije i infestacije	<i>Manje često:</i> oralna kandidijaza, kandidijaza, gljivična infekcija, pseudomembranozni enterokolitis, vaginitis <i>Rijetko:</i> pneumonija, dermatomikoza, postoperativna infekcija rane, infekcija mokraćnih puteva	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Rijetko:</i> neutropenija, trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Rijetko:</i> alergija <i>Nepoznato:</i> anafilaksa uključujući anafilaktoidne reakcije	

Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Manje često:</i> anoreksija <i>Rijetko:</i> hipoglikemija	
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često:</i> nesanica, konfuzija <i>Rijetko:</i> agitiranost, anksioznost, depresija <i>Nepoznato:</i> promijenjeno psihičko stanje (uključujući agresivnost, delirij, dezorijentiranost, promjene psihičkog stanja)	<i>Nepoznato:</i> promjene mentalnog stanja (uključujući agresivnost)
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> glavobolja <i>Manje često:</i> omaglica, somnolencija, promjena osjeta okusa, napadaji (vidjeti dio 4.4) <i>Rijetko:</i> tremor, sinkopa <i>Nepoznato:</i> halucinacije, smanjena razina svijesti, diskinezija, mioklonus, poremećaj hoda, encefalopatija (vidjeti dio 4.4)	<i>Manje često:</i> glavobolja <i>Nepoznato:</i> halucinacije
Poremećaji oka	<i>Rijetko:</i> poremećaj bjeloočnice	
Srčani poremećaji	<i>Manje često:</i> sinusna bradikardija <i>Rijetko:</i> aritmija, tahikardija	
Krvožilni poremećaji	<i>Često:</i> komplikacije na veni u koju je davana infuzija, flebitis/tromboflebitis <i>Manje često:</i> hipotenzija <i>Rijetko:</i> hemoragija, povišen krvni tlak	<i>Manje često:</i> navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Manje često:</i> dispneja, neugoda u ždrijelu <i>Rijetko:</i> kongestija nosa, kašalj, epistaksa, pucketanje/hriptanje pri disanju, piskanje pri disanju	
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> proljev, mučnina, povraćanje <i>Manje često:</i> konstipacija, regurgitacija želučane kiseline, suha usta, dispepsija, bol u abdomenu <i>Rijetko:</i> disfagija, inkontinencija stolice, pelvični peritonitis <i>Nepoznato:</i> mrlje na zubima	<i>Često:</i> proljev <i>Manje često:</i> promjena boje stolice, melena
Poremećaji jetre i žuči	<i>Rijetko:</i> kolecistitis, žutica, poremećaj jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> osip, svrbež <i>Manje često:</i> eritem, urtikarija <i>Rijetko:</i> dermatitis, deskvamacija, hipersenzitivni vaskulitis <i>Nepoznato:</i> akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), osip izazvan lijekom	<i>Često:</i> pelenski dermatitis <i>Manje često:</i> eritem, osip, petehije

	uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS sindrom)	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Rijetko:</i> grčevi u mišićima, bol u ramenu <i>Nepoznato:</i> mišićna slabost	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Rijetko:</i> insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	<i>Rijetko:</i> pobačaj	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>Rijetko:</i> genitalno krvarenje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Manje često:</i> ektravazacija, astenija/umor, vrućica, edem/oticanje, bol u prsima <i>Rijetko:</i> induracija na mjestu injiciranja, malaksalost	<i>Često:</i> bol na mjestu infuzije <i>Manje često:</i> pečenje na mjestu infuzije, svrbež na mjestu infuzije, eritem na mjestu infuzije, eritem na mjestu injiciranja, toplina na mjestu infuzije
Pretrage		
Biokemija	<i>Često:</i> povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze <i>Manje često:</i> povišene vrijednosti: ukupnog bilirubina, direktnog bilirubina, indirektnog bilirubina, kreatinina, ureje i glukoze u serumu <i>Rijetko:</i> snižene vrijednosti bikarbonata, kreatinina i kalija u serumu; povišene vrijednosti LDH-a, fosfora i kalija u serumu	<i>Često:</i> povišene vrijednosti ALT-a i AST-a

Hematologija	<i>Često:</i> povišen broj trombocita <i>Manje često:</i> snižen broj leukocita, trombocita, segmentiranih neutrofila, snižen hemoglobin i hematokrit; povišen broj eozinofila, produljeno aktivirano parcijalno trombotično vrijeme, produljeno protrombinsko vrijeme, povišen broj segmentiranih neutrofila i leukocita <i>Rijetko:</i> snižen broj limfocita; povišen broj nesegmentiranih neutrofila, limfocita, metamijelocita, monocita, mijelocita; atipični limfociti	<i>Često:</i> snižen broj neutrofila <i>Manje često:</i> povišen broj trombocita, produljeno aktivirano parcijalno trombotično vrijeme, produljeno protrombinsko vrijeme, snižene vrijednosti hemoglobina
Analiza mokraće	<i>Manje često:</i> povišen broj bakterija, leukocita, epitelnih stanica i eritrocita u mokraći; prisutnost kvasca u mokraći <i>Rijetko:</i> povišene vrijednosti urobilinogena	
Razno	<i>Manje često:</i> pozitivan nalaz toksina <i>Clostridium difficile</i>	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju predoziranja ertapenemom. Predoziranje ertapenemom nije vjerojatno. Intravenska primjena ertapenema u dozi od 3 g na dan tijekom 8 dana u zdravih odraslih dobrovoljaca nije izazvala značajnu toksičnost. Kliničke studije u odraslih pokazale su da nenamjeren unos ertapenema do 3 g na dan ne izaziva klinički važne nuspojave. U kliničkim studijama pedijatrijske populacije primjena jednokratne intravenske (i.v.) doze od 40 mg/kg, do najviše 2 g, nije dovela do toksičnosti.

Ipak, u slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje lijekom Ertapenem AptaPharma i primijeniti opće suportivno liječenje sve dok se lijek ne eliminira putem bubrega.

Ertapenem se u određenoj mjeri može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 5.2), no nema podataka o primjeni hemodijalize za liječenje predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Opća svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, karbapenemi, ATK oznaka: J01DH03

Mehanizam djelovanja

Ertapenem se veže na penicilin-vežuće proteine (engl. *penicillin binding proteins*, PBP) te inhibira sintezu stanične stijenke bakterije. *Escherichia coli* ima najjači afinitet za PBP-2 i PBP-3.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Slično kao i kod drugih beta-laktamskih antibiotika, prekliničke studije farmakokinetike i farmakodinamike pokazale su da vrijeme tijekom kojega je koncentracija ertapenema u plazmi viša od minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za danog uzročnika najbolje odgovara njegovoj djelotvornosti.

Mehanizam rezistencije

U studijama praćenja provedenima u Europi, vrste za koje se smatra da su osjetljive na ertapenem obično nisu pokazivale rezistenciju na ovaj lijek. Rezistencija na ostale antibiotike iz skupine karbapenema opažena je u nekih, ali ne i svih rezistentnih izolata. Ertapenem je vrlo stabilan na hidrolizu većinom enzima iz skupine beta-laktamaza, uključujući penicilinaze, cefalosporinaze i betalaktamaze proširenog spektra, ali ne i metalo-beta-laktamaze.

Stafilokoki rezistentni na meticilin i enterokoki su rezistentni i na ertapenem zahvaljujući neosjetljivosti na ciljani PBP. *P. aeruginosa* i druge nefermentativne bakterije općenito su rezistentne, vjerojatno zahvaljujući ograničenoj propusnosti i aktivnom efluksu.

Rezistencija je manje česta kod roda *Enterobacteriaceae*, tako da je ertapenem generalno djelotvoran protiv onih vrsta koje luče beta-laktamaze proširenog spektra. Rezistencija se, međutim, može uočiti kada je uz beta-laktamaze proširenog spektra ili druge snažne beta-laktamaze (npr. AmpC tipa) prisutna i ograničena propusnost za lijek uslijed gubitka jednog ili više porina na vanjskoj membrani ili povećan efluks. Rezistencija također može proizaći iz stjecanja beta-laktamaza koje snažno hidroliziraju karbapeneme (npr. metalo-beta-laktamaze tipa IMP i VIM ili karbapenemaze tipa KPC), premda su one rijetke.

Mehanizam djelovanja ertapenema razlikuje se od ostalih skupina antibiotika poput kinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Između ertapenema i ovih tvari nema križne rezistencije povezane s mjestom djelovanja. Međutim, mikroorganizmi mogu biti rezistentni na više od jedne skupine antibiotika ako mehanizam rezistencije obuhvaća nepropusnost za neke spojeve i/ili efluks pumpu.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za ertapenem, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati po zemljopisnim regijama i vremenskim razdobljima te je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. U Europskoj uniji prijavljeno je lokalizirano grupiranje infekcija uzrokovanih organizmima rezistentnima na karbapeneme. Niže navedeni podaci predstavljaju samo približne smjernice o vjerojatoj osjetljivosti pojedinih mikroorganizama na ertapenem.

<i>Vrste koje su obično osjetljive:</i>	
--	--

Gram-pozitivni aerobi: Stafilokoki osjetljivi na meticilin (uključujući <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>	
Gram-negativni aerobi: <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>	
Anaerobi: vrste roda <i>Clostridium</i> (osim <i>C. difficile</i>)* vrste roda <i>Eubacterium</i> * vrste roda <i>Fusobacterium</i> * vrste roda <i>Peptostreptococcus</i> * <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * vrste roda <i>Prevotella</i> *	
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem:	
Gram-pozitivni aerobi: Stafilokoki rezistentni na meticilin + #	
Anaerobi: <i>Bacteroides fragilis</i> i vrste iz skupine <i>B. fragilis</i> *	
Organizmi s urođenom rezistencijom:	
Gram-pozitivni aerobi: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoki uključujući <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i>	
Gram-negativni aerobi: vrste roda <i>Aeromonas</i> vrste roda <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaerobi: vrste roda <i>Lactobacillus</i>	
Vrste koje su obično osjetljive:	
Ostali: vrste roda <i>Chlamydia</i> vrste roda <i>Mycoplasma</i> vrste roda <i>Rickettsia</i> vrste roda <i>Legionella</i>	

* Aktivnost je zadovoljavajuće dokazana u kliničkim studijama.

- † Nije utvrđena djelotvornost ertapenema u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae* rezistentne na penicilin.
- + Učestalost stečene rezistencije je > 50 % u nekim državama članicama.
- # Stafiloški rezistentni na meticilin (uključujući MRSA) uvijek su rezistentni na beta-laktame.

Podaci iz kliničkih studija

Djelotvornost u pedijatrijskim studijama

U randomiziranim, usporednim, multicentričnim studijama u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina primarno se ispitala sigurnost primjene ertapenema u pedijatrijskoj populaciji, a sekundarno njegova djelotvornost.

Udio bolesnika s povoljnim kliničkim odgovorom na kontrolnom pregledu nakon liječenja, iz prilagođene kliničke populacije predviđene za liječenje, prikazan je u sljedećoj tablici:

Bolest†	Dob	Ertapenem		Ceftriakson	
		n/m	%	n/m	%
Izvanbolnički stečena pneumonija	3 do 23 mjeseca	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 do 12 godina	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 do 17 godina	3/3	100,0	3/3	100,0
Bolest	Dob	Ertapenem		Tikarcilin/klavulanat	
		n/m	%	n/m	%
Intraabdominalne infekcije	2 do 12 godina	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 do 17 godina	15/16	93,8	4/6	66,7
Akutne infekcije zdjelice	13 do 17 godina	25/25	100,0	8/8	100,0

†Obuhvaća 9 bolesnika iz skupine na ertapenemu (7 s izvanbolnički stečenom pneumonijom i 2 s intraabdominalnom infekcijom), 2 bolesnika iz skupine na ceftriaksonu (oba s izvanbolnički stečenom pneumonijom) te 1 bolesnika iz skupine na tikarcilinu/klavulanatu s intraabdominalnom infekcijom koji su prilikom ulaska u ispitivanje imali sekundarnu bakterijemiju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Koncentracije u plazmi

Prosječne koncentracije ertapenema u plazmi nakon jednokratne 30-minutne intravenske infuzije doze od 1 g u zdravih mlađih odraslih osoba (25 do 45 godina) iznosile su 155 mikrograma/ml (C_{max}) pola sata nakon doze (nakon isteka infuzije), 9 mikrograma/ml 12 sati nakon doze te 1 mikrogram/ml 24 sata nakon doze.

Površina ispod krivulje (AUC) koncentracije ertapenema u plazmi u odraslih povećava se gotovo proporcionalno dozi u rasponu doza od 0,5 do 2 g.

Nakon višekratnih intravenskih doza u rasponu od 0,5 do 2 g na dan u odraslih osoba ne dolazi do kumulacije ertapenema.

U bolesnika u dobi od 3 do 23 mjeseca, prosječne koncentracije ertapenema u plazmi nakon jednokratne 30-minutne intravenske infuzije doze od 15 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g), bile su 103,8 mikrograma/ml (C_{max}) pola sata nakon doziranja (nakon isteka infuzije), 13,5 mikrograma/ml 6 sati nakon doze te 2,5 mikrograma/ml 12 sati nakon doze.

U bolesnika u dobi od 2 do 12 godina, prosječne koncentracije ertapenema u plazmi nakon jednokratne 30-minutne intravenske infuzije doze od 15 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g), iznosile su 113,2 mikrograma/ml (C_{max}) pola sata nakon doziranja (nakon isteka infuzije), 12,8 mikrograma/ml 6 sati nakon doze te 3,0 mikrograma/ml 12 sati nakon doze.

U bolesnika u dobi od 13 do 17 godina, prosječne koncentracije ertapenema u plazmi nakon jednokratne 30-minutne intravenske infuzije doze od 20 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g), iznosile su 170,4 mikrograma/ml (C_{max}) pola sata nakon doziranja (nakon isteka infuzije), 7,0 mikrograma/ml 12 sati nakon doze te 1,1 mikrograma/ml 24 sata nakon doze.

Nakon jednokratne 30-minutne intravenske infuzije doze od 1 g u tri bolesnika u dobi od 13 do 17 godina, prosječne koncentracije ertapenema u plazmi iznosile su 155,9 mikrograma/ml (C_{max}) pola sata nakon doziranja (nakon isteka infuzije) odnosno 6,2 mikrograma/ml 12 sati nakon doze.

Distribucija

Ertapenem se snažno veže na proteine u ljudskoj plazmi. U zdravih mlađih odraslih osoba (u dobi od 25 do 45 godina) vezanje ertapenema na proteine smanjuje se s povećanjem koncentracije u plazmi, i to sa otprilike 95 % vezanja pri približnoj koncentraciji od < 50 mikrograma/ml do približno 92 % vezanog ertapenema pri koncentraciji od oko 155 mikrograma/ml (prosječna koncentracija postignuta na kraju intravenske infuzije od 1 g).

Volumen distribucije (V_{dss}) ertapenema iznosi približno 8 litara (0,11 l/kg) u odraslih osoba, približno 0,2 l/kg u djece od 3 mjeseca do 12 godina te približno 0,16 l/kg u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 do 17 godina.

Koncentracije ertapenema u tekućini iz mjehurića na koži u odraslih pri svakom su uzimanju uzorka trećeg dana liječenja intravenskom dnevnom dozom od 1 g ertapenema pokazivale omjer između AUC-a u tekućini iz kože: AUC-a u plazmi od 0,61.

In vitro studije ukazuju da ertapenem ima malen učinak na vezivanje za proteine plazme onih lijekova koji se snažno vežu na te proteine (varfarin, etinilestradiol i noretindron). Promjena u vezivanju bila je < 12 % pri vršnoj koncentraciji ertapenema u plazmi nakon doze od 1 g. *In vivo* je probenecid (500 mg svakih 6 sati) smanjio vezanu frakciju ertapenema u plazmi na kraju infuzije u ispitanika kojima je primijenjena jednokratna intravenska doza ertapenema od 1 g s približno 91 % na približno 87 %. Predviđa se da je učinak ove promjene prolazan. Nije vjerojatna klinički značajna interakcija uslijed toga što bi ertapenem istisnuo drugi lijek s mjesta vezanja, ili obrnuto.

Istraživanja *in vitro* ukazuju da ertapenem ne inhibira transport digoksina i vinblastina posredovan P-glikoproteinom, kao i da ertapenem nije supstrat za transport posredovan P-glikoproteinom.

Biotransformacija

U zdravih mlađih odraslih osoba (u dobi od 23 do 49 godina), nakon intravenske infuzije doze od 1 g radioaktivno obilježenog ertapenema, radioaktivnost u plazmi sastoji se pretežno (94 %) od ertapenema. Glavni metabolit ertapenema je derivat otvorenog prstena nastao hidrolizom betalaktamskog prstena posredovanom dehidropeptidazom-I.

In vitro studije na humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da ertapenem ne inhibira metabolizam posredovan bilo kojim od šest glavnih CYP izoformi: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Eliminacija

Nakon primjene radioaktivno obilježene intravenske doze od 1 g ertapenema u zdravih mlađih odraslih osoba (u dobi od 23 do 49 godina) približno 80 % se pronađe u mokraći, a 10 % u fecesu. Od 80 % ertapenema pronađenog u mokraći, otprilike 38 % izluči se u nepromijenjenom obliku, a 37 % kao metabolit otvorenog prstena.

U zdravih mlađih osoba (u dobi od 18 do 49 godina) i u bolesnika od 13 do 17 godina koji su primili intravensku dozu od 1 g, prosječno poluvrijeme u plazmi iznosi otprilike 4 sata. Prosječno poluvrijeme u plazmi u djece od 3 mjeseca do 12 godina života iznosi približno 2,5 sata. Prosječna koncentracija ertapenema u mokraći premašuje 984 mikrograma/ml tijekom razdoblja od 0 do 2 sata nakon doze te 52 mikrograma/ml u razdoblju od 12 do 24 sata nakon davanja lijeka.

Posebne populacije

Spol

Koncentracije ertapenema u plazmi u žena usporedive su s onima u muškaraca.

Starije osobe

Koncentracije u plazmi nakon primjene intravenske doze od 1 g i 2 g nešto su više (približno 39 %, odnosno 22 %) u zdravih starijih osoba (≥ 65 godina), u odnosu na mlađe odrasle osobe (< 65 godina). Osim u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega, nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Koncentracije ertapenema u plazmi u djece u dobi od 13 do 17 godina nakon primjene intravenske doze od 1 g na dan usporedive su s onima u odraslih osoba.

Nakon primjene doze od 20 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g), vrijednosti farmakokinetičkih parametara u bolesnika u dobi od 13 do 17 godina uglavnom su bili slične onima u zdravih mlađih odraslih osoba. Procjena farmakokinetičkih podataka temelji se na izračunima prilagođenima za dozu od 1 g uz pretpostavku linearnosti, ne bi li se tako dobili podaci kao da su svi bolesnici u toj dobnoj skupini primili dozu od 1 g. Usporedba rezultata pokazuje da ertapenem u dozi od 1 g na dan u djece od 13 do 17 godina postiže sličan farmakokinetički profil kao u odraslih osoba. Omjer između skupine ispitanika od 13 do 17 godina i odraslih iznosio je 0,99 za AUC, 1,20 za koncentraciju na kraju infuzije te 0,84 za koncentraciju na polovici intervala doziranja.

Koncentracije ertapenema u plazmi na polovici intervala doziranja u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 12 godina nakon jednokratne intravenske doze od 15 mg/kg bile su usporedive s koncentracijama u plazmi na polovici intervala doziranja u odraslih osoba nakon intravenske doze od 1 g na dan (vidjeti Koncentracije u plazmi). Klirens ertapenema iz plazme (ml/min/kg) u bolesnika od 3 mjeseca do 12 godina starosti bio je oko dva puta veći nego u odraslih. Kod primjene doze od 15 mg/kg, AUC i koncentracije lijeka u plazmi na polovici intervala doziranja u djece od 3 mjeseca do 12 godina starosti bili su usporedivi s onima u zdravih mlađih odraslih osoba koje su primile jednu intravensku dozu od 1 g ertapenema.

Oštećenje funkcije jetre

Nije utvrđena farmakokinetika ertapenema u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na ograničenu metabolizaciju ertapenema u jetri ne očekuje se da bi poremećaj funkcije jetre utjecao na njegovu farmakokinetiku. Stoga se ne preporučuje prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon jednokratne intravenske doze od 1 g ertapenema, AUC ukupnog ertapenema (vezanog i nevezanog) kao i AUC nevezanog ertapenema u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{cr} 60 do 90 ml/min/1,73 m²) slični su onima u zdravih ispitanika (u dobi od 25 do 82 godine). AUC ukupnog ertapenema u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{cr} 31 do 59 ml/min/1,73 m²) je oko 1,5 puta, a AUC nevezanog ertapenema oko 1,8 puta veći nego u zdravih ispitanika. AUC ukupnog ertapenema u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{cr} 5 do 30 ml/min/1,73 m²) je oko 2,6 puta, a AUC nevezanog ertapenema oko 3,4 puta veći nego u zdravih ispitanika. U bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza, AUC ukupnog ertapenema između dijaliza približno je 2,9 puta veći nego u zdravih ispitanika, dok je AUC nevezanog ertapenema u tih bolesnika 6,0 puta veći. Nakon jednokratne intravenske doze od 1 g ertapenema primijenjene

neposredno prije hemodijalize, otprilike 30 % doze pronađeno je u dijalizatu. Nema podataka o primjeni lijeka u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti ertapenema u bolesnika s uznapredovalim oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza nisu dovoljni da bi se na temelju njih mogla preporučiti odgovarajuća doza. Stoga se tim bolesnicima ne bi trebao davati ertapenem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Međutim, kod štakora koji su primili visoke doze ertapenema zabilježen je snižen broj neutrofila, što se ne smatra značajnim rizikom za sigurnost primjene lijeka.

Nisu provedena dugotrajna istraživanja na životinjama koja bi ispitala karcinogeni potencijal ertapenema.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Za rekonstituciju i primjenu ertapenema ne smiju se koristiti otapala niti infuzijske tekućine koje sadrže glukozu.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije: rekonstituirana otopina se mora odmah primijeniti.

Razrijeđene otopine (približno 20 mg/ml ertapenema) su fizikalno i kemijski stabilne tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi (25°C), odnosno 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku).

Otopine se moraju primijeniti unutar 4 sata od vađenja iz hladnjaka. Ne zamrzavati otopine lijeka Ertapenem AptaPharma.

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja do primjene odgovornost je korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice volumena 20 ml (staklo tip I) s čepom od klorbutil gume i „flip-off“ zatvaračem od lakiranog aluminijskog aluminija.

Dostupno u pakiranju od 1 bočice ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu:

Samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstituirana otopina mora se razrijediti u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) neposredno nakon pripreme.

Priprema za intravensku primjenu:

Ertapenem Aptapharma se prije primjene mora rekonstituirati, a zatim razrijediti.

Odrasli i adolescenti (u dobi od 13 do 17 godina)

Rekonstitucija

Rekonstituirajte sadržaj jedne bočice lijeka Ertapenem Aptapharma od 1 g u 10 ml vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %), kako biste dobili rekonstituiranu otopinu koncentracije približno 100 mg/ml. Dobro protresite da se otopi.

Razrjeđivanje

Za vrećicu s otapalom volumena 50 ml: za pripremu doze od 1 g, sadržaj rekonstituirane bočice odmah prebacite u 50-mililitarsku vrećicu s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %); ili
Za bočicu s otapalom volumena 50 ml: za pripremu doze od 1 g, iz 50-mililitarske bočice s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) izvucite 10 ml i bacite ih. Prebacite sadržaj rekonstituirane bočice lijeka Ertapenem Aptapharma od 1 g u 50-mililitarsku bočicu otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Infuzija

Primijenite infuzijom tijekom 30 minuta.

Djeca (u dobi od 3 mjeseca do 12 godina)

Rekonstitucija

Rekonstituirajte sadržaj jedne bočice lijeka Ertapenem Aptapharma od 1 g u 10 ml vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %), kako biste dobili rekonstituiranu otopinu koncentracije približno 100 mg/ml. Dobro protresite da se otopi.

Razrjeđivanje

Za vrećicu s otapalom: prebacite volumen lijeka koji odgovara dozi od 15 mg/kg tjelesne težine (ne više od 1 g/dan) u vrećicu s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), kako biste dobili konačnu koncentraciju od 20 mg/ml ili manje; ili
Za bočicu s otapalom: prebacite volumen lijeka koji odgovara dozi od 15 mg/kg tjelesne težine (ne više od 1 g/dan) u bočicu s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %), kako biste dobili konačnu koncentraciju od 20 mg/ml ili manje.

Infuzija

Primijenite infuzijom tijekom 30 minuta.

Dokazana je kompatibilnost lijeka Ertapenem AptaPharma s otopinama za intravensku primjenu koje sadrže heparinnatrij i kalijev klorid.

Prije primjene rekonstituirane otopine potrebno je provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje kad god je to moguće s obzirom na spremnik. Otopine lijeka Ertapenem AptaPharma mogu biti bezbojne do blijedožute boje. Nijanse boje unutar ovog raspona ne utječu na djelotvornost lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija
Telefon: +386 51 300 343
Fax: +386 59 336 941

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-818282178

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2018.
Datum obnove odobrenja: 24. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.11.2024.