

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14625/31.10.06	
705/17.10.06	<i>Merck.</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

INVANZ^{®†}
(ertapenem)

1 g

[†] Запазена марка на Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

INVANZ – 1g прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор.

2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон съдържа 1g ertapenem, еквивалентен на 1,046 g ertapenem sodium.
За помощните вещества виж раздел 6.1

3. Лекарствена форма

Прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор. Бял до безцветен прах.

4. Клинични данни

4.1 Показания

За лечение на следните инфекции, причинени от бактерии, за които е известно или много вероятно да са чувствителни към ertapenem и при необходимост от парентерална терапия (виж раздели 4.4 и 5.1):

- Интра - абдоминални инфекции
- Пневмония придобита в обществото
- Остри гинекологични инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани при диабетно стъпало

Официалните указания за целесъобразна употреба на антибактериалните агенти също следва да се вземат предвид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и подрастващи (13 до 17 годишна възраст): Дозата на INVANZ е 1g даван един път дневно чрез интравенозно приложение.

Деца (възраст 3 месеца до 12 години): Дозата на INVANZ е 15 mg/kg давана два пъти дневно (да не надвишава 1 g/ден) чрез интравенозно приложение. INVANZ не се препоръчва при деца на възраст под 3 месеца, поради липса на достатъчно данни (виж точка 4.4).

Интравенозно приложение: INVANZ трябва да се прилага в инфузия с продължителност 30 мин.

Обичайната продължителност на лечението с INVANZ е от 3 до 14 дни, но може да се променя, в зависимост от вида и тежестта на инфекцията и вида на патогенния



причинител. Когато е клинично показано и ако се наблюдава клинично подобрене, може да се премине към перорална терапия с подходящ антибактериален агент.

Бъбречна недостатъчност:

INVANZ може да се използва за лечение на инфекции при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти, на които креатининовия клирънс е $> 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ не е необходима промяна в дозата. Относно безопасността и ефективността на ertapenem при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност, не съществуват достатъчно данни, въз основа на които да се обоснове препоръка за дозировка. Поради тази причина ertapenem не трябва да се използва при тези пациенти (виж раздел 5.2). Няма данни за деца и подрастващи с бъбречна недостатъчност.

Пациенти на хемодиализа:

Относно безопасността и ефективността на ertapenem при пациенти на хемодиализа, не съществуват достатъчно данни, въз основа на които да се обоснове препоръка за дозировка. Поради тази причина ertapenem не трябва да се използва при тези пациенти.

Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с нарушена чернодробна функция не е необходима промяна на дозата (виж раздел 5.2).

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст следва да бъде прилагана препоръчаната доза INVANZ, с изключение на случаите с напреднала бъбречна недостатъчност (виж Бъбречна недостатъчност).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ertapenem или към някое от помощните вещества
- Свръхчувствителност към други антибактериални агенти от групата на карбапенемите
- Тежка свръхчувствителност (анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друг бета-лактамен антибиотик (пеницилин или цефалоспорин).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Сериозни, а понякога и фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции) са наблюдавани при пациенти, лекувани с бета-лактамени антибиотици. Такава реакция е по-вероятно да се наблюдават при пациенти с предхождаща анамнеза за свръхчувствителност към множество алергени. Преди започване на терапия с ertapenem трябва да се проведе внимателно разпитване за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактамени антибиотици и други алергени (виж раздел 4.3). При поява на алергична реакция към ertapenem, прекъснете незабавно терапията. Сериозните анафилактични реакции изискват незабавно, спешно лечение.

Както и при други антибиотици, продължителната употреба на ertapenem може да доведе до появата на нечувствителни организми. Повторната оценка на състоянието на пациента е от съществено значение. При поява на суперинфекция по време на лечението следва да се вземат съответни мерки.

При почти всички антибактериални агенти, включително и при ertapenem, са наблюдавани антибиотик-асоциирани колити и псевдомембранозни колити. Тяхната



тежест варира от леки до животозастрашаващи. Поради тази причина, при пациенти, които развиват диария след антибиотично лечение, е много важно да се обсъдят тези диагнози. Следва да се има предвид прекъсване на терапията с INVANZ и прилагането на специфично лечение срещу *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарства, които потискат перисталтиката.

Не е установена ефективността на **INVANZ** при лечението на пневмония придобита в обществото, причинена от пеницилин-резистентни ***Streptococcus pneumoniae***. **Има относително малък опит с ертапенем при деца на възраст под две години. В тази възрастова група особено внимание трябва да се обръща при определяне на чувствителността на инфектиращия микроорганизъм(ми) към ертапенем. Няма данни за деца на възраст под 3 години.**

Ограничен е и опитът при използването на ертапенем при лечението на тежки инфекции. В клинични проучвания за лечение на пневмония придобита в обществото при възрастни, 25% от оценяваните пациенти, лекувани с ертапенем, са били с тежко заболяване (определено като пневмония с индекс на тежест > III). В клинично проучване за лечение на остри гинекологични инфекции при възрастни, 26% от оценяваните пациенти, лекувани с ертапенем са били с тежко заболяване (формулирано като температура > 39°C и/или бактериемия); десет пациента са били с бактериемия. В клинично проучване за лечение на интра-абдоминални инфекции, от оценяваните пациенти, лекувани с ертапенем при възрастни, 30% са били с генерализиран перитонит и 39% са били с инфекции, обхващащи места различни от апендикса – стомах, дуоденум, тънки черва, колон, жлъчен мехур; в това проучване ограничен брой оценявани пациенти са включени с индекс АРАСНЕ II > 15 и ефективността при тези пациенти не е установена.

Ефикасността на ертапенем при лечение на инфекции при диабетно стъпало със съпровождащ остеомиелит не е била установена.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Малко вероятни са взаимодействия, причинени от инхибирането на клирънса на лекарствата, зависим от Р-гликопротеин или от CYP (виж раздел 5.2).

Антибактериалните агенти от групите на пенемите и карбапенемите могат да понижат серумното ниво на валпроевата киселина. Необходимо е проследяване на серумните нива на валпроевата киселина при едновременното ѝ приемане с ертапенем.

4.6 Бременност и кърмене

Не са правени адекватни и добре-контролирани проучвания при бременни жени. Проучвания при животни не са показали наличие на директни или индиректни вредни ефекти върху бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или развитието след раждането. Въпреки това, ертапенем не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите, при които потенциалната полза превишава възможния риск за плода.

Ертапенем се излъчва в майчината кърма. Поради възможността за поява на нежелани ефекти върху кърмачето, майките не трябва да кърмят, докато приемат ертапенем.



4.7 Ефекти върху способностите за шофиране и работа с машини

Могат да се наблюдават поява на световъртеж и сънливост (виж раздел 4.8), което може да се отрази върху възможностите на някои пациенти за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни на възраст 18 и повече години:

Общият брой на пациентите, лекувани в клинични проучвания с ертапенем е над 2 200, като над 2 150 от тях са приемали доза от 1g. Нежелани реакции (определени от изследователя като възможно, вероятно или със сигурност свързани с лекарството) са докладвани в приблизително 20% от пациентите, лекувани с ертапенем. В 1,3% от пациентите е прекъснато лечението поради нежелани реакции.

При пациентите, които са приемали само INVANZ, най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на терапията и в периода на проследяване – 14 дни след спиране на лечението, са: диария (4,8%), усложнения от страна на вените, в които е правена инфузията (4,5%) и гадене (2,8%).

При пациентите, които са приемали само INVANZ, най-често срещаните лабораторни аномалии и тяхната съответна честота, наблюдавани по време на терапията и в периода на проследяване – 14 дни след спиране на лечението, са: повишаване на ALT (4,6 %), алкалната фосфатаза (3,8 %) и броя на тромбоцитите (3,0 %).

Деца и подрастващи (на възраст 3 месеца до 17 години):

Общият брой на пациентите, лекувани в клинични проучвания с ертапенем е 384. Като цяло профилът на безопасност е като този при възрастните. Нежелани реакции (определени от изследователя като възможно, вероятно или със сигурност свързани с медицинския продукт) са докладвани в приблизително 20.8 % от пациентите, лекувани с ертапенем. В 0,5 % от пациентите лечението е преустановено поради нежелани реакции.

При пациентите, които са приемали само INVANZ, най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на терапията и в периода на проследяване – 14 дни след спиране на лечението, са: диария (5,2 %) и болка в мястото на инфузията (6,1 %).

При пациентите, които са приемали само INVANZ, най-често срещаните лабораторни аномалии и тяхната съответна честота, наблюдавани по време на терапията и в периода на проследяване – 14 дни след спиране на лечението, са: понижаване броя на неутрофилите (3.0 %) и повишаване на ALT (2,9 %) и AST (2,8 %).

При пациентите, които са приемали само INVANZ, следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на терапията и в периода на проследяване – 14 дни след спиране на лечението:

Чести= \geq 1/100, <1/10; Нечести= \Rightarrow 1/1000, <1/100; Редки= \Rightarrow 1/10000, <1/1000 Много редки = < 1/10,000

	<i>Възрастни на възраст 18 и повече години</i>	<i>Деца и подрастващи (на възраст 3 месеца до 17 години)</i>
--	--	--



Инфекции и паразитози	<i>Нечести:</i> Орална кандидоза	
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:	<i>Редки:</i> неутропения, тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система	<i>Много редки:</i> анафилаксия включително анафилактоидни реакции*	
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Нечести:</i> анорексия <i>Редки:</i> хипогликемия	
Нарушения на нервната система:	<i>Чести:</i> главоболие <i>Нечести:</i> световъртеж, сънливост, безсъние, обърканост, гърчове <i>Редки:</i> възбуда, безпокойство, депресия, тремор <i>Много редки:</i> халюцинации*	<i>Нечести:</i> главоболие
Сърдечни нарушения:	<i>Редки:</i> аритмия, тахикардия	
Съдови нарушения:	<i>Чести:</i> флебит/тромбофлебит <i>Нечести:</i> хипотония <i>Редки:</i> кръвоизливи, повишено артериално налягане	<i>Нечести:</i> горещи вълни, хипертензия, петехии
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	<i>Нечести:</i> диспнея, фарингеален дискомфорт <i>Редки:</i> запушване на носа, кашлица, епистаксис, пневмония, хрипове, хрипене	
Стомашно-чревни нарушения:	<i>Чести:</i> диария, гадене, повръщане <i>Нечести:</i> констипация, псевдомембранозен ентероколит, регургитация на киселина, сухота в устата, диспепсия <i>Редки:</i> дисфагия, инконтиненция на изпражненията	<i>Чести:</i> диария <i>Нечести:</i> промяна цвета на фекалиите, мелена
Хепато-билиарни нарушения:	<i>Редки:</i> холецистити, жълтеница, нарушения в чернодробната функция	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	<i>Чести:</i> обрив, сърбеж <i>Нечести:</i> еритема <i>Редки:</i> дерматити, дерматомикози, десквамация, инфекции на постоперативната рана	<i>Чести:</i> Контактен дерматит (от пелени) <i>Нечести:</i> Еритем, обрив



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	<i>Редки:</i> мускулни крампи, болки в рамото	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:	<i>Редки:</i> инфекции на уринарния тракт, бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:	<i>Нечести:</i> вагинити <i>Редки:</i> аборти, генитално кървене	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	<i>Чести:</i> усложнения от страна на вената, в която е направена инфузията <i>Нечести:</i> екстравазация, коремна болка, кандидиаза, астения/умора, гъбични инфекции, треска, отоци, гръдна болка, промяна във вкуса <i>Редки:</i> алергии, възпаление на мястото на инжектирането, неразположение, пелвичен перитонит, увреждане на склерите, синкоп	<i>Чести:</i> болка в мястото на инфузията <i>Нечести:</i> парене в мястото на инфузията, сърбеж в мястото на инфузията, еритем в мястото на инфузията, еритем в мястото на инжектиране, затопляне в мястото на инфузията
Резултати от лабораторни изследвания		
Биохимия:	<i>Чести:</i> повишение на АСАТ, АЛАТ, АФ <i>Нечести:</i> нарастване на серумните нива на общия билирубин, директния билирубин, индиректния билирубин, креатинин, урея, глюкоза <i>Редки:</i> намаление на нивата на серумния бикарбонат, серумния креатинин, серумния калий, нарастване на нивата на серумния LDH, серумния фосфор, серумния калий	<i>Чести:</i> повишение на АСАТ, АЛАТ
Хематологични:	<i>Чести:</i> нарастване на броя на тромбоцитите <i>Нечести:</i> понижение броя на левкоцитите, тромбоцитите, сегментоядрените неутрофили, хемоглобина и хематокрита, повишение на броя на еозинофилиите, активираното парциално тромбoplastиново	<i>Чести:</i> понижение в броя на неутрофилиите <i>Нечести:</i> повишен броя тромбоцити, активиране на парциалното тромбoplastиново време, протромбиново време, понижение на хемоглобина



	<p>време, сегментоядрените неутрофили и белите кръвни клетки</p> <p><i>Редки:</i> понижение на броя на лимфоцитите, повишение на пръчкоядрените неутрофили, лимфоцитите, метамиелоцитите, моноцитите, миелоцитите; наличие на атипични лимфоцити</p>	
Промени в уринната находка:	<p><i>Нечести:</i> увеличаване на бактериите в урината, на левкоцитите, на епителните клетки, на еритроцитите в урината, поява на дрожди в урината</p> <p><i>Редки:</i> увеличение на уробилиногена</p>	
Други:	<p><i>Нечести:</i> положителен токсин на <i>Clostridium difficile</i></p>	

*Съобщавани като пазарен опит

4.9 Предозиране

Няма информация относно лечението на предозиране с ertapenem. Предозирането с ertapenem е малко вероятно. Интравенозното приложение на 3g ertapenem дневно при здрави възрастни доброволци в продължение на 8 дни не е довело до значима токсичност. В клинични проучвания при възрастни, случайното повишение на дозата на ertapenem до 3g дневно не е довело до поява на клинично значими нежелани реакции. В педиатрични клинични проучвания еднократна интравенозна приложена доза от 40 mg/kg до максимум 2 g не е довела до поява на токсичност.

Въпреки това, в случай на предозиране, лечението с INVANZ трябва да бъде спряно и до елиминирането на лекарството от бъбреците е необходимо общо поддържащо лечение.

В известна степен ertapenem може да бъде отстранен чрез хемодиализа (виж 5.2), въпреки че няма данни за употребата на хемодиализа за лечение при предозиране.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства



Общи свойстваАТС класификация

Фармакотерапевтична група: карбапенеми, АТС код: J01D HX03

Механизъм на действие

Ертапенем инхибира синтеза на бактериалната клетъчна стена, след свързване с пеницилин-свързващи протеини (PBPs). При *Escherichia coli* афинитетът е най-силен към пеницилин свързващите протеини 2 и 3.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD)

Както и останалите бета-лактамни антимикуробни продукти, времето, през което плазмената концентрация на ертапенем надвишава MIC на патогена доказано корелира по време на пред-клиничните PK/PD проучвания с ефикасността.

Механизъм на резистентност

За видовете, които се приема, че са чувствителни към ертапенем, данните от контролните проучвания в Европа показват, че резистентността не е честа. При резистентните изолати, резистентността към други антибактериални продукти от класа на карбапенемите се наблюдава при някои, но не при всички. Ертапенем е ефикасно стабилен спрямо хидролиза от повечето класове бета-лактамази, включително пеницилази, цефалоспориноми и широкоспектърни беталактамази, но не и към метало-бета-лактамазите. Метицилин резистентните стафилококи и ентерококи са резистентни към ертапенем, поради нечувствителност на PBP мишената; *P. aeruginosa* и останалите неферментативни бактерии са като цяло резистентни, вероятно поради ограниченото проникване и активния ефлукс.

При Enterobacteriaceae резистентност се среща рядко и лекарственият продукт е като цяло активен срещу тези с разширен спектър на бета-лактамази (ESBLs). Резистентност може, обаче, да се наблюдава, когато ESBL или други мощни бета-лактамази (напр. AmpC типове) се срещат едновременно с намален пермеабилитет, в резултат на загубата на една или повече от порините на външната мембрана или с дисрегулиран (усилен) ефлукс. Резистентност може да се появи и при придобиване на беталактамази със значителна карбапенем-хидролизираща активност (напр. IMP и VIM метало-бета-лактамази или KPC типове), макар че те са редки.

Механизмът на действие на ертапенем е различен от този на останалите класове антибиотици, като квинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини. Не съществува мишенно-основана кръстосана резистентност между ертапенем и тези съединения. В същото време микроорганизмите могат да проявят резистентност към повече от един клас от антибактериалните продукти, когато механизмът е или включва блокирана пропускливост за някои съединения и/или ефлукс помпа.

Гранични стойности (Гранични стойности на Националния комитет за стандарти в клиничната лаборатория [National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS])

Граничните стойности, разделящи чувствителните(S) от резистентните(R) патогени при тестване за чувствителност чрез определяне на MIC, са следните:



- Enterobacteriaceae и staphylococci $S \leq 2 \text{ mg/l}$ и $R \geq 8 \text{ mg/l}$
- *S. pneumoniae*: $S \leq 1 \text{ mg/l}$ и $R \geq 4 \text{ mg/l}$.
- *Streptococcus* видове (само бета-хемолитични) е: $S \leq 1 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus species*: $S \leq 0.5 \text{ mg/l}$
- Анаероби: $S \leq 4 \text{ mg/l}$ и $R \geq 16 \text{ mg/l}$.

(N.B Граничните стойности за стафилококи и *S. Pneumoniae* са приложими само за метицилин чувствителни стафилококи и пеницилин чувствителни пневмококи)

Предписващите трябва да се съобразяват с местните гранични стойности на MIC, ако са налични.

Микробиологична чувствителност

Наличието на придобита резистентност за отделните видове може да варира с времето и в зависимост от географското разположение, поради което е желателно да се използва регионална информация за резистентността, особено при лечението на тежки инфекции. Ограничени огнища от инфекции, причинени от карбапенем-резистентни микроорганизми, са докладвани в Европейския съюз. Посочената по-долу информация може да се използва само като ориентиращи насоки за това, дали един микроорганизъм е чувствителен или не към ertapenem.

Обичайно чувствителни щамове:	
Грам положителни аероби: Метицилин – чувствителни стафилококи (включително <i>S.aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>	
Грам отрицателни аероби: <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>	
Анаероби: <i>Bacteroides fragilis</i> и видовете от групата на <i>B.fragilis</i> * Вид <i>Clostridium</i> (с изключение на <i>Clostridium difficile</i>)*	



Вид Eubacterium*	
Вид Fusobacterium*	
Вид Peptostreptococcus*	
Porphyromonas asaccharolytica*	
Вид Prevotella*	
Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем:	
Метицилин резистентни стафилококи+ #	
Принципно резистентни организми:	
Грам положителни аероби: Corynebacterium jeikeium	
Ентерококи, включително Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium	
Грам негативни аероби: Вид Aeromonas Вид Acinetobacter Burkholderia cepacia Pseudomonas aeruginosa Stenotrophomonas maltophilia	
Анаероби: Вид Lactobacillus	
Други: Вид Chlamidia Вид Mycoplasma Вид Rickettsia Вид Legionella	

- Задоволителна активност е демонстрирана в клинични проучвания.

† Не е установена ефективността на лечението с INVANZ на пневмония придобита в обществото, причинена от пеницилин – резистентни Streptococcus pneumoniae.

+ честота на придобита резистентност > 50 % в някои страни-членки

Метицилин-резистентни стафилококи (включително MRSA) са винаги резистентни към беталактами

Информация от клинични проучвания

Ефикасност при проучвания в педиатрията

Ертапенем е оценяван основно за безопасност по отношение на децата и вторично за ефикасност при рандомизирани, сравнителни, многоцентрови проучвания с пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години.

По-долу е представена частта пациенти с благоприятен клиничен отговор, оценени при посещение след лечението в клинична МИТТ популация:

Заболяване [†]	Възрастова група	Ертапенем		Цефтриаксон	
		п/м	%	п/м	%
Придобита в обществото	3 до 23	31/35	88.6	13/13	100.0



пневмония (CAP)	месеца				
	2 до 12 години	55/57	96.5	16/17	94.1
	13 до 17 години	3/3	100.0	3/3	100.0
Disease Stratum	Възрастова група	Ертапенем		Тикарцилин/клавуланат	
		n/m	%	n/m	%
Интраабдоминални инфекции (IAI)	3 до 23 месеца	28/34	82.4	7/9	77.8
	2 до 12 години	15/16	93.8	4/6	66.7
Активна пелвисна инфекция (API)	13 до 17 години	25/25	100.0	8/8	100.0
† . Включва 9 пациента от групата на ертапенем (7 CAP и 2 IAI), 2 пациента в групата на цефтриаксон (2 CAP) и 1 пациент с IAI в групата на тикарцилин/клавуланат с вторична бактериемия при включване в проучването.					

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмена концентрация

Средната плазмена концентрация на ертапенем, след 30 минутна интравенозна инфузия на 1g при здрави, млади възрастни (от 25 до 45 години) половин час след края на инфузията е 155 микрограма/мл (C_{max}), 12 часа след края на инфузията е 9 микрограма/мл и 24 часа след края на инфузията е 1 микрограм/мл.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на ертапенем при възрастни нараства в зависимост от дозата при дози от 0,5 до 2g.

Не се наблюдава акумулиращ ефект при многократни интравенозни приложения при доза на ертапенем от 0,5 до 2g дневно при възрастни.

Средните плазмени концентрации на ертапенем след еднократна 30 минутна интравенозна инфузия на доза от 15 mg/kg (до максимална доза от 1 g) при пациенти на възраст 3 до 23 месеца са били 103.8 микрограма/ml (C_{max}) на 0.5 час след приложението (края на инфузията), 13.5 микрограма/ml на 6 час след приложението и 2.5 микрограма/ml на 12 час след приложението на дозата.

Средните плазмени концентрации на ертапенем след еднократна 30 минутна интравенозна инфузия на доза от 15 mg/kg (до максимална доза от 1 g) при пациенти на възраст 2 до 12 години са били 113.82 микрограма/ml (C_{max}) на 0.5 час след приложението (края на инфузията), 12.8 микрограма/ml на 6 час след приложението и 3.0 микрограма/ml на 12 час след приложението на дозата.

Средните плазмени концентрации на ертапенем след еднократна 30 минутна интравенозна инфузия на доза от 20 mg/kg (до максимална доза от 1 g) при пациенти на възраст 13 до 17 години са били 170.4 микрограма/ml (C_{max}) на 0.5 час след приложението (края на инфузията), 7.0 микрограма/ml на 12 час след приложението и 1.1 микрограма/ml на 24 час след приложението на дозата.



Средните плазмени концентрации на ертапенем след еднократна 30 минутна интравенозна инфузия на доза от 1 при 3 пациента на възраст 13 до 17 години са били 155.9 микрограма/ml (C_{max}) на 0.5 час след приложението (края на инфузията) и 6.2 микрограма/ml на 12 час след приложението на дозата

Разпределение

Ертапенем се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини. При млади, здрави възрастни (от 25 до 45 години) свързването на ертапенем с плазмените протеини намалява, докато плазмената концентрация се увеличава – от около 95% свързване при плазмена концентрация приблизително < 50 микрограма/мл, до около 92 % свързване при плазмена концентрация приблизително 155 микрограма/мл (средната плазмена концентрация, която се достига в края на 30 минутна интравенозна инфузия на 1g).

Обемът на разпределение (V_{dss}) на ертапенем при възрастни е приблизително 8 литра. (0.11 литра/kg) и приблизително 0.2 liter/kg при деца на възраст 3 месеца до 12 години, и приблизително 0.16 литра/kg при деца на възраст 13 до 17 години.

Концентрацията на ертапенем при възрастни достигната в кожна мехурна течност във всяка проба на третия ден след ежедневна еднократна интравенозна инфузия на 1g показва съотношение на AUC в кожната мехурна течност към AUC в плазмата равно на 0,6L (AUC=Area Under Curve/Площ Под Кривата).

Проучванията in-vitro показват, че ефекта на ертапенем върху нивото на свързване с плазмените протеини на лекарства с много силно свързване (warfarin, ethinil estradiol и norethindrone) е малък. Промяната в нивото на свързване с плазмените протеини е под 12% при пиковата плазмена концентрация на ертапенем след доза от 1g. В проучвания in-vivo приемът на гробепесид (500 мг на всеки 6 часа) понижава свързаната с протеини фракция на ертапенем от около 91% до приблизително 87%, в края на единична интравенозна инфузия на 1g. Очаква се ефектите от такава промяна да са преходни. Клинично значими взаимодействия във връзка с изместването на ертапенем от други лекарства, както и във връзка с изместването на други лекарства от ертапенем, са малко вероятни.

Проучвания in-vitro показват, че ертапенем не инхибира зависимия от Р-гликопротеин транспорт на digoxin или vinblastine и че ертапенем не е субстрат за зависимия от Р-гликопротеин транспорт.

Метаболизъм

При млади, здрави възрастни (от 23 до 49 години) плазмената радиоактивност, след интравенозна инфузия на 1g белязан с радиоактивен изотоп ертапенем се дължи предимно (94%) на ертапенем. Основния метаболит на ертапенем е дериват с отворен пръстен, който се получава при медираната от дехидропептидаза-I хидролиза на бета-лактамния пръстен.

Проучванията in-vitro върху човешките чернодробни микрозомни системи показват, че ертапенем не инхибира метаболизма, зависим от шесте основни СУР изоформи – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4.

Елиминиране и екскреция



След интравенозната инфузия на 1g белязан с радиоактивен изотоп ertapenem при млади, здрави възрастни (от 23 до 49 години), приблизително 80% от него се откриват в урината и 10% се откриват в изпражненията. От тези 80% открити в урината, 38% са екскретирани като непроменен ertapenem, а 37% като метаболит с отворен пръстен.

При здрави, млади възрастни (от 18 до 49 години) и пациенти от 13 до 17 годишна възраст, които са приели 1g ertapenem интравенозно, плазмения полуживот на ertapenem е приблизително 4 часа. Средният плазмен полу-живот при деца на възраст 3 месеца до 12 години е приблизително 2.5 часа. Средната концентрация на ertapenem в урината 0 – 2 часа след приема на медикамента надхвърля 984 микрограма/мл, а 12 – 24 часа след приема надхвърля 52 микрограма/мл.

Специални групи пациенти

Пол

Плазмените нива на ertapenem са сходни при мъжете и при жените.

Пациенти в напреднала възраст

Плазмената концентрация при здрави, пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години) след интравенозна инфузия на 1 или 2g ertapenem е леко по-висока (респективно около 39% и 22%) в сравнение с по-младите пациенти (възраст < 65 години). При липса на напреднала бъбречна недостатъчност, при пациенти в напреднала възраст не е необходима промяна на дозата.

Деца

Плазмените концентрации на ертапенем при деца деца на възраст 13 до 17 години и при възрастни след 1 g интравенозно дневно са сравними.

След доза от 20 mg/kg (до максимална доза 1 g), стойностите на фармакокинетичните параметри при пациенти на възраст 13 до 17 години са като цяло сравними с тези на здрави млади възрастни. За оценка на фармакокинетичните данни, ако всички пациенти от тази възрастова група получат доза от 1 g, фармакокинетичните данни се изчисляват с корекция към доза от 1 g, като се предполага наличие на линейност. Сравнението на резултатите показва, че дневна доза ертапенем от 1 g води при пациенти на възраст 13 до 17 години до фармакокинетичен профил сравним с този при възрастни. Отношенията (13 до 17 години/Възрастни) за AUC, концентрацията в края на инфузията и концентрацията в средата на периода на дозиране са съответно 0.99, 1.20 и 0.84.

Плазмените концентрации в средата на периода на дозиране след еднократна доза интравенозно приложен ертапенем 15 mg/kg при пациенти на възраст 3 месеца до 12 години са сравними с плазмените концентрации в средата на периода на дозиране след 1 g един път дневно интравенозно приложена доза при възрастни (виж Плазмени концентрации). Плазменият клирънс (ml/min/kg) на ертапенем при пациенти на възраст 3 месеца до 12 години е приблизително 2-пъти по-висок в сравнение с този при възрастни. При доза от 15 mg/kg, стойността на AUC и плазмените концентрации в средата на периода на дозиране при пациенти на възраст 3 месеца до 12 години са сравними с тези при здрави млади възрастни получили интравенозна доза от 1 g ертапенем.

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на ertapenem при пациенти с чернодробна недостатъчност не е установена. Във връзка с ограничения чернодробен метаболизъм на ертапенем не се очаква



неговите фармакокинетични свойства да се повлияят при наличие на чернодробна недостатъчност. Поради това не се препоръчва промяна на дозите при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Бъбречна недостатъчност

Площта под кривата на плазмената концентрация за общото количество ertapenem (свързан и несвързан) при възрастни, както и площта под кривата на плазмената концентрация за несвързания ertapenem след интравенозна инфузия на 1g ertapenem е сходна при пациенти с лекостепенна бъбречна недостатъчност (Cl_{cr} 60 до 90 ml/min/1,73m²) в сравнение със здравите индивиди (на възраст от 25 до 82 години). Площта под кривата на плазмената концентрация за общото количество ertapenem, както и за несвързания ertapenem нараства респективно с 1,5 и 1,8 пъти при пациентите със средна по степен бъбречна недостатъчност (Cl_{cr} 31 до 59 ml/min/1,73m²) в сравнение със здравите индивиди. Площта под кривата на плазмената концентрация за общото количество ertapenem, както и за несвързания ertapenem нараства респективно с 2,6 и 3,4 пъти при пациентите с напреднала бъбречна недостатъчност (Cl_{cr} /креатининов клирънс/ 5 до 30 ml/min/1,73m²) в сравнение със здравите индивиди. Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за общото количество ertapenem, както и за несвързания ertapenem нараства респективно с 2,9 и 6,0 пъти между две хемодиализни процедури при пациентите на хемодиализа, в сравнение със здравите индивиди. След апликация на единична доза от 1g ertapenem интравенозно, непосредствено преди хемодиализата, приблизително 30% от дозата се откриват в диализата. Няма данни за пациенти в детска възраст с бъбречна недостатъчност.

Няма достатъчно данни за ефективността и безопасността на ertapenem, които да обосноват препоръка за дозировка, при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност и при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа. Поради тази причина при тези пациенти ertapenem не трябва да се използва.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност, основаващи се на общоприетите изследвания върху безопасността, фармакологичните свойства, токсичността при повторни дози, генотоксичността и токсичността върху репродукцията показват, че няма особен риск за хората. Понижението на броя на неутрофилите, наблюдавано при плъхове, приемащи високи дози ertapenem не се отчита като значителен проблем свързан с безопасността. Не са били извършвани продължителни проучвания върху животни за оценка на карциногенния потенциал на ertapenem.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на ексципиентите

Sodium bicarbonate(E500)

Sodium hydroxide(E524) за осигуряване на pH = 7,5

Съдържанието на натрий е около 137 mg (около 6,0 mEq)

6.2 Несъвместимости

Да не се използват разтворители или разтвори за инфузия, съдържащи декстроза при разтваряне или прилагане на ertapenem sodium.

Поради липсата на проучвания за съвместимост, ertapenem не трябва да се смесва с други лекарства.



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява под 25° С.

След разтваряне:

Разтвор за разреждане и разтвор за инфузия: веднага след разтварянето му, полученият разтвор трябва да бъде разреден в разтвор на натриев хлорид 9mg/ml (0,9%) (виж раздел 6.6). Разреденият разтвор трябва да се употреби незабавно. В противен случай използваното време за съхранение е отговорност на потребителя. Разреденият разтвор (около 20mg/ml) е физически и химически стабилен в продължение на 6 часа при стайна температура (25°С) и в продължение на 24 часа при температура от 2 до 8°С (в хладилник). Разтворът трябва да бъде използван до 4 часа след изваждането му от хладилника.

Разтворът INVANZ не трябва да се замразява.

6.5 Данни за опаковката

20 милилитрови тип I стъклени флакони със сива запушалка и бяла пластмасова капачка, запечатан с оцветена алуминиева лента).

Доставят се в опаковки от 1 или 10 флакона.

Възможно е не всички опаковки да са налични на пазара.

6.6 Препоръки при употреба

Само за еднократна употреба

Подготовка за интравенозно приложение:

INVANZ трябва да бъде разтворен и разреден преди употреба.

Възрастни и подрастващи (възраст 13 до 17 години)

1. Разтваряне:

Разтворете съдържанието на 1g флакон INVANZ със 10 ml стерилна вода за инжекционни разтвори или разтвор на натриев хлорид 9mg/ml (0,9%), за да получите разтвор с концентрация около 100mg/ml. Разклатете добре, до пълно разтваряне. (Виж раздел 6.4.)

2. Разреждане:

При 50 ml сак с разредител: за доза от 1g, незабавно прехвърлете съдържанието на разтворения флакон в сака с 50ml разтвор на натриев хлорид 9mg/ml (0,9%); или При 50 ml флакон с разредител: за доза от 1g, изтеглете 10 ml от 50 ml флакон с разтвор на натриев хлорид 9mg/ml (0,9%) и изхвърлете. Прехвърлете съдържанието на разтворения флакон 1g INVANZ във флакона от 50 ml разтвор на натриев хлорид 9mg/ml (0,9%).

3. Инфузия:

Започнете инфузията, която трябва да е с продължителност 30 мин.

Деца (възраст 3 месеца до 12 години)



концентрация около 100 mg/ml. Разклатете добре, до пълно разтваряне. (Виж точка 6.4.)

2. Разреждане:

При сак с разредител: прехвърлете обем равен на 15 mg/kg телесно тегло (да не надвишава доза от 1 g/ден) в сак с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за постигане на крайна концентрация от 20 mg/ml или по-малка; или

При флакон с разредител: прехвърлете обем равен на 15 mg/kg телесно тегло (да не надвишава доза от 1 g/ден) във флакон с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за постигане на крайна концентрация от 20 mg/ml или по-малка.

3. Инфузия:

Започнете инфузията, която трябва да е с продължителност 30 мин.

Демонстрирана е съвместимостта на INVANZ с интравенозни разтвори, съдържащи хепарин-натриева сол и калиев хлорид.

Ако контейнерът позволява, преди употреба разтворения флакон трябва да се проверява визуално за наличие на особени примеси и потъмняване. Цветът на разтвора на INVANZ варира от безцветен до бледо жълт. Цветовите вариации не променят силата на препарата.

Всеки неупотребен разтвор трябва да се изхвърли.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Бул. "Н. Вапцаров" № 55
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София,
България
Телефон: 359 2 819 3737
Факс: 359 2 862 5196

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

20020678

9. Дата на първо разрешаване за употреба

01.08.2002

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Юни 2006 година

