

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ertapenem Anfarm, 1 g, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: ertapenem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g ertapenema, u obliku ertapenem-natrijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži približno 6 mEq (137 mg) natrijuma po dozi od 1 g.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Beli do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija

Lek Ertapenem Anfarm je indikovano kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 meseca do 17 godina) i odraslih za terapiju sledećih infekcija kada su uzrokovane bakterijama za koje je poznato ili je veoma verovatno da su osetljive na ertapenem i kada je potrebna parenteralna terapija (videti odeljke 4.4 i 5.1):

- intraabdominalne infekcije
- vanbolnički stečena pneumonija
- akutne infekcije u ginekologiji
- infekcije kože i mekih tkiva kod dijabetesnog stopala (videti odeljak 4.4)

Prevenција

Lek Ertapenem Anfarm je indikovano kod odraslih pacijenata u profilaksi infekcije na mestu operativnog zahvata nakon elektivne kolorektalne hirurške intervencije (videti odeljak 4.4).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične preporuke o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Terapija

Odrasli i adolescenti (uzrasta od 13 do 17 godina): doza leka Ertapenem Anfarm je 1 gram (g) jednom dnevno, intravenski (videti odeljak 6.6).

Odojčad i deca (uzrasta od 3 meseca do 12 godina): doza leka Ertapenem Anfarm je 15 mg/kg dva puta

dnevno (ukupna dnevna doza ne sme da bude veća od 1 g), intravenski (videti odeljak 6.6).

Prevenција

Odrasli: za prevenciju infekcije na mestu operativnog zahvata nakon elektivne kolorektalne hirurške intervencije, preporučena doza je 1 g u obliku jednokratne intravenske doze koju treba završiti unutar 1 sata pre hirurške incizije (hirušskog reza).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Ertapenem Anfarm kod dece uzrasta do 3 meseca još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Ertapenem Anfarm se može primenjivati za terapiju kod odraslih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata čiji je klirens kreatinina $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nije potrebno prilagođavati dozu. Nema dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti ertapenema kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega da bi mogle da se ustanove preporuke za doziranje. Zbog toga ertapenem ne treba davati ovim pacijentima (videti odeljak 5.2). Nema dostupnih podataka o primeni leka kod dece i adolescenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti na hemodijalizi

Nema dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti ertapenema kod pacijenata koji su na hemodijalizi da bi mogle da se ustanove preporuke za doziranje. Zbog toga ertapenem ne treba davati ovim pacijentima.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Starijim pacijentima treba dati preporučenu dozu leka Ertapenem Anfarm, osim u slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak *Oštećenje funkcije bubrega*).

Način primene

Intravenska primena: lek Ertapenem Anfarm se primenjuje putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta.

Terapija lekom Ertapenem Anfarm obično traje od 3 do 14 dana, ali može da varira zavisno od vrste i težine infekcije, kao i od uzročnog patogena. Kada je to klinički indikovano moguće je prelazak na terapiju odgovarajućim oralnim antibiotikom ukoliko se uoči kliničko poboljšanje.

Za uputstvo o pripremi leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na bilo koji drugi karbapenemski antibiotik.
- Težak oblik preosetljivosti (npr anafilaktička reakcija; teški oblici promena na koži) na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr na peniciline ili cefalosporine).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Kod pacijenata na terapiji beta-laktamskim antibioticima prijavljene su ozbiljne reakcije preosetljivosti (anafilaktičke reakcije) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Verovatnije je da će se ove reakcije

ispoljiti kod pacijenata kod kojih u anamnezi postoji osetljivost na više alergena. Pre započinjanja terapije ertapenemom potrebno je pažljivo ispitati pacijente o prethodnim reakcijama preosetljivosti koje su imali na peniciline, cefalosporine, druge betalaktame i druge alergene (videti odeljak 4.3). Ukoliko dođe do pojave alergijske reakcije na ertapenem (videti odeljak 4.8), odmah treba prekinuti terapiju. **Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtevaju preduzimanje hitnih medicinskih mera.**

Superinfekcija

Kao i kod drugih antibiotika, produžena upotreba ertapenema može dovesti do prekomernog rasta neosetljivih mikroorganizama. Od izuzetne je važnosti stalno praćenje stanja pacijenta. Ukoliko tokom terapije dođe do pojave superinfekcije, potrebno je preduzeti odgovarajuće mere.

Kolitis povezan sa primenom antibiotika

Kolitis uzrokovan primenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis primećeni su kod gotovo svih antibiotika, uključujući i ertapenem, a mogu da se kreću u opsegu od blagog do životno ugrožavajućeg. Zbog toga je veoma važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se pojavi dijareja nakon primene antibiotika. Treba razmotriti prekid terapije lekom Ertapenem Anfarm i primenu lekova sa specifičnim dejstvom na *Clostridium difficile*. Ne smeju se davati lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Konvulzije

Tokom kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata koji su primali ertapenem (u dozi od 1 g jednom dnevno) zabeleženi su slučajevi konvulzija. Konvulzije su se pojavile tokom same terapije ili tokom 14-dnevnog perioda praćenja. Do konvulzija je uglavnom došlo kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata sa prethodnim poremećajima centralnog nervnog sistema (na primer lezije na mozgu ili konvulzije u anamnezi) i/ili kompromitovanom funkcijom bubrega. Slična opažanja zabeležena su i nakon stavljanja leka u promet.

Encefalopatija

Tokom primene ertapenema prijavljena je encefalopatija (videti odeljak 4.8). Ako se sumnja na encefalopatiju izazvanu ertapenemom (npr. mioklonus, konvulzije, promenjeno stanje svesti, smanjen nivo svesti), potrebno je razmotriti prekid primene ertapenema. Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega izloženi su većem riziku od encefalopatije uzrokovane ertapenemom pa i oporavak može biti dugotrajan.

Istovremena primena sa valproinskom kiselinom

Istovremena primena ertapenema i valproinske kiseline/natrijum-valproata se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Suboptimalna izloženost

Na osnovu raspoloživih podataka ne može se isključiti mogućnost da u retkim slučajevima, kod hirurških intervencija koje traju duže od 4 sata, pacijent može biti izložen suboptimalnim koncentracijama ertapenema, a samim tim i riziku za mogući neuspeh terapije. Zbog toga je potreban oprez u ovakvim retkim slučajevima.

Razmatranja o upotrebi kod određenih populacija

Iskustvo o primeni ertapenema u terapiji teških infekcija je ograničeno. U kliničkim studijama, koje su se bavile ispitivanjem terapije vanbolnički stečene pneumonije kod odraslih pacijenata, 25% evaluiranih pacijenata lečenih ertapenemom, imalo je težak oblik bolesti (definiše se kao indeks težine pneumonije > III). U kliničkom ispitivanju lečenja akutnih ginekoloških infekcija, 26% evaluiranih odraslih pacijentkinja lečenih ertapenemom, imalo je težak oblik infekcije (što se definiše kao povišena telesna temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ i/ili bakterijemija), deset pacijentkinja je imalo bakterijemiju. Među evaluiranim odraslim pacijentima, koji su u jednoj kliničkoj studiji primali ertapenem za terapiju intraabdominalnih infekcija, njih 30% su imali generalizovani peritonitis, a 39% infekcije drugih organa osim slepog creva, uključujući želudac, dvanaestopalačno crevo, tanko crevo, debelo crevo i žučnu kesu.

Broj evaluiranih pacijenata koji su pri uključivanju u ispitivanje imali rezultat ≥ 15 prema sistemu APACHE

II, bio je ograničen, tako da efikasnost kod ovih pacijenata nije utvrđena.

Efikasnost leka Ertapenem Anfarm u terapiji vanbolnički stečene pneumonije uzrokovane penicilin-rezistentnim *Streptococcus pneumoniae* nije utvrđena.

Efikasnost ertapenema u terapiji infekcija dijabetesnog stopala sa istovremenim osteomijelitisom nije utvrđena.

Iskustva sa primenom ertapenema kod dece ispod dve godine starosti su ograničena. U ovoj starosnoj grupi potrebno je obratiti posebnu pažnju na to da se ustanovi osetljivost uzročnog mikroorganizma na ertapenem. Nema dostupnih podataka o primeni leka kod dece uzrasta do 3 meseca.

Natrijum

Ovaj lek sadrži približno 137 mg (6 mEq) natrijuma po dozi od 1 g, što je ekvivalentno 6,85% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu po preporukama SZO.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije izazvane inhibicijom klirensa lekova posredovanih P-glikoproteinom ili CYP enzimima su malo verovatne (videti odeljak 5.2).

Pri istovremenoj primeni valproinske kiseline i lekova iz grupe karbapenema bili su prijavljeni smanjene koncentracije valproinske kiseline koje su se mogle smanjiti i ispod terapijskih granica. Smanjene koncentracije valproinske kiseline mogu dovesti do nezadovoljavajuće kontrole epileptičnih napada; zbog toga se ne preporučuje istovremena primena ertapenema i valproinske kiseline/natrijum-valproata, te je potrebno razmotriti primenu alternativne antibakterijske ili antikonvulzivne terapije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih efekata na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Međutim, ertapenem ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ukoliko potencijalna korist leka za majku nije veća od potencijalnog rizika za plod.

Dojenje

Ertapenem se izlučuje u majčino mleko. Zbog mogućih neželjenih dejstava na odojče, majke ne treba da doje decu dok su na terapiji ertapenemom.

Plodnost

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije koje se tiču uticaja primene ertapenema na plodnost kod muškaraca i žena. Prekliničke studije ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan efekat koji se tiče plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Lek Ertapenem Anfarm može da utiče na sposobnost pacijenta da upravlja vozilom i rukuje mašinama. Pacijente treba upozoriti da su tokom terapije lekom Ertapenem Anfarm zabeleženi slučajevi vrtoglavice i

pospanosti (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Odrasle osobe

Ukupan broj pacijenata koji su bili na terapiji ertapenemom u kliničkim studijama bio je preko 2200, a od ovog broja, preko 2150 pacijenata su primali ertapenem u dozi od 1 g. Neželjene reakcije (na primer one za koje je istraživač smatrao da su moguće, verovatno ili sigurno izazvane ispitivanim lekom) zabeležene su kod približno 20% pacijenata lečenih ertapenemom. Terapija je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 1,3% pacijenata. Dodatnih 476 pacijenata primilo je ertapenem u jednokratnoj dozi od 1 g pre hirurškog zahvata u kliničkoj studiji o profilaksi infekcije na mestu operativnog zahvata nakon kolorektalne hirurške intervencije.

Kod pacijenata koji su primali samo lek Ertapenem Anfarm, najčešće neželjene reakcije, koje su zabeležene tokom terapije i tokom 14-dnevnog praćenja po završetku terapije, bile su: dijareja (4,8%), komplikacije vezane za venu na mestu davanja infuzije (4,5%) i mučnina (2,8%).

Kod pacijenata koji su primali samo lek Ertapenem Anfarm, najčešća zabeležena odstupanja od normalnih vrednosti laboratorijskih parametara i njihova učestalost izražena u procentima, tokom terapije, kao i tokom 14-dnevnog praćenja po završetku terapije, bile su: povećane vrednosti ALT (4,6%), AST (4,6%), alkalne fosfataze (3,8%) i povećanje broja trombocita (3,0%).

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 3 meseca do 17 godina)

Ukupan broj pacijenata lečenih ertapenemom u kliničkim studijama bio je 384. Sveukupan bezbednosni profil leka bio je uporediv sa bezbednosnim profilom kod odraslih. Neželjene reakcije (na primer one za koje je istraživač smatrao da su moguće, verovatno ili sigurno izazvane ispitivanim lekom), zabeležene su kod približno 20,8% pacijenata lečenih ertapenemom. Terapija je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 0,5% pacijenata.

Kod pacijenata koji su primali samo lek Ertapenem Anfarm, najčešće neželjene reakcije, koje su zabeležene tokom terapije i 14-dnevnog perioda praćenja nakon završetka terapije, bile su: dijareja (5,2%) i bol na mestu davanja infuzije (6,1%).

Kod pacijenata koji su primali samo lek Ertapenem Anfarm, najčešća zabeležena odstupanja od normalnih vrednosti laboratorijskih parametara i njihova učestalost izražena u procentima tokom terapije, kao i tokom 14- dnevnog perioda praćenja nakon završetka terapije, bili su: smanjen broj neutrofila (3,0%) i povećane vrednosti ALT (2,9%) i AST (2,8%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Kod pacijenata koji su primali samo lek Ertapenem Anfarm, tokom terapije i 14-dnevnog perioda praćenja nakon završetka terapije, zabeležene su sledeće neželjene reakcije:

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$); Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)

	Odrasli pacijenti uzrasta od 18 godina i stariji:	Deca i adolescenti (uzrasta od 3 meseca do 17 godina):
--	--	---

Infekcije i infestacije	Povremene: oralna kandidijaza, kandidijaza, gljivična infekcija, pseudomembranozni enterokolitis, vaginitis Retke: pneumonija, dermatomikoze, postoperativna infekcija rane, infekcija urinarnog trakta	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retke: neutropenija, trombocitopenija	
Poremećaji imunskog sistema	Retke: alergija Nepoznata učestalost: anafilaksa uključujući anafilaktoidne reakcije	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremene: anoreksija Retke: hipoglikemija	
Psihijatrijski poremećaji	Povremene: nesanica, konfuzija Retke: agitiranost, anksioznost, depresija Nepoznata učestalost: izmenjen mentalni status (uključujući agresivnost, delirijum, dezorijentisanost, promene u mentalnom stanju)	Nepoznata učestalost: izmenjen mentalni status (uključujući agresivnost)
Poremećaji nervnog sistema	Česte: glavobolja Povremene: vrtoglavica, pospanost, izmenjen ukus, konvulzije (videti odeljak 4.4) Retke: tremor, sinkopa Nepoznata učestalost: halucinacije, smanjen nivo svesti, diskinezija, mioklonus, poremećaj hoda, encefalopatija (videti odeljak 4.4)	Povremene: glavobolja Nepoznata učestalost: halucinacije
Poremećaji oka	Retke: poremećaj beonjače	
Kardiološki poremećaji	Povremene: sinusna bradikardija Retke: aritmija, tahikardija	
Vaskularni poremećaji	Česte: komplikacije na veni u koju se daje infuzija, flebitis/tromboflebitis Povremene: hipotenzija Retke: hemoragija, povišen krvni pritisak	Povremene: naleti vrućine, hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremene: dispnea, osećaj nelagodnosti u ždrelu Retke: nazalna kongestija, kašalj, epistaksa, glasno disanje uz zvuk nalik hrkanju, škripanje i zviždanje u plućima (vizing)	

Gastrointestinalni poremećaji	Česte: dijareja, mučnina, povraćanje Povremene: konstipacija, regurgitacija kisleline, suva usta, dispepsija, abdominalni bol Retke: disfagija, inkontinencija stolice, karlični peritonitis Nepoznata učestalost: promena boje zuba	Česte: dijareja Povremene: izmenjena boja stolice, melena
Hepatobilijarni poremećaji	Retke: holecistitis, žutica, poremećaj funkcije jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Česte: osip, pruritus Povremene: eritem, urtikarija Retke: dermatitis, deskvamacija, hipersenzitivni vaskulitis Nepoznata učestalost: akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), osip na koži sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)	Česte: pelenski dermatitis Povremene: eritem, osip, petehije
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Retke: grčevi u mišićima, bol u ramenu Nepoznata učestalost: mišićna slabost	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retke: bubrežna insuficijencija, akutna bubrežna insuficijencija	
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	Retka: pobačaj	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Retke: genitalno krvarenje	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremene: ekstravazacija, astenija/umor, povišena telesna temperatura, edem/oticanje, bol u grudima Retke: induracija na mestu uboda igle, osećaj slabosti	Česte: bol na mestu infuzije Povremene: pečenje na mestu infuzije, svrab na mestu infuzije, eritem na mestu infuzije, eritem na mestu uboda igle, osećaj toplote na mestu infuzije
Ispitivanja		
Biohemijske analize	Česte: povećane vrednosti ALT, AST, alkalne fosfataze Povremene: povećane koncentracije ukupnog bilirubina u serumu, direktnog bilirubina u serumu, indirektnog bilirubina u serumu, kreatinina u serumu, uree u serumu, glukoze u serumu Retke: smanjene koncentracije bikarbonata u serumu, kreatinina u serumu i kalijuma u serumu. Povećane koncentracije LDH u serumu, fosfora u serumu i kalijuma u serumu	Česte: povećane vrednosti ALT i AST

Hematološke analize	Česte: povećan broj trombocita Povremene: smanjen broj belih krvnih zrnaca, trombocita, segmentiranih neutrofila, hemoglobina i hematokrita; povećan broj eozinofila, produženje aktivisanog parcijalnog trombotičnog vremena i protrombinskog vremena, povećan broj segmentiranih neutrofila i belih krvnih zrnaca Retke: smanjen broj limfocita, povećan broj štapićastih neutrofila, limfocita, metamijelocita, monocita, mijelocita; atipični limfociti	Česte: smanjen broj neutrofila Povremene: povećan broj trombocita, produženje aktivisanog parcijalnog trombotičnog vremena i protrombinskog vremena, smanjena vrednost hemoglobina
Analize urina	Povremene: povećan broj bakterija u urinu, leukocita u urinu, epitelijalnih ćelija u urinu i eritrocita u urinu. Prisustvo gljivica u urinu Retke: povećane vrednosti urobilinogena	
Ostalo	Povremene: pozitivan test na toksin bakterije <i>Clostridium difficile</i>	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o terapiji predoziranja ertapenemom. Malo je verovatno da može doći do predoziranja ertapenemom. Intravenska primena ertapenema u dozi od 3 g dnevno tokom 8 dana kod zdravih odraslih ispitanika nije dovela do značajne toksičnosti. U kliničkim ispitivanjima na odraslim pacijentima nenamerna primena ertapenema u dozi do 3 g dnevno nije dovela do klinički značajnih neželjenih reakcija. U kliničkim ispitivanjima na pedijatrijskoj populaciji, jednokratna intravenska doza od 40 mg/kg do maksimalno 2 g, nije uzrokovala toksičnost.

Međutim, u slučaju predoziranja, treba prekinuti terapiju lekom Ertapenem Anfarm i primeniti opšte pomoćne mere terapije koje se sprovode sve do uspostavljanja eliminacije putem bubrega.

Ertapenem može da se do izvesne mere ukloni iz organizma hemodijalizom (videti odeljak 5.2). Međutim,

nema informacija o upotrebi hemodijalize u terapiji predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; karbapenemi

ATC šifra: J01DH03

Mehanizam dejstva

Ertapenem inhibira sintezu ćelijskog zida bakterija nakon vezivanja za penicilin-vezujuće proteine (PVP). Kod *Escherichia coli*, najjači afinitet je za PVP 2 i 3.

Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike (FK/FD)

Slično kao i kod drugih beta-laktamskih antibiotika, u prekliničkim FK/FD ispitivanjima ertapenema, dokazano je da je vreme tokom koga je koncentracija ertapenema u plazmi iznad vrednost minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za patogeni.

Mehanizam rezistencije

Za vrste za koje se smatra da su osetljive na ertapenem, retko je uočena rezistencija u studijama praćenja sprovedenim u Evropi. Kada su u pitanju rezistentni izolati, kod nekih od njih, ali ne i kod svih, uočena je pojava rezistencije na druge antibiotike iz klase karbapenema. Ertapenem je visoko rezistentan na hidrolizu većine klasa beta-laktamaza uključujući penicilinaze, cefalosporinaze i beta-laktamaze proširenog spektra, ali ne i metalo-beta-laktamaze.

Meticilin-rezistentne stafiločke i enterokočke su rezistentne na ertapenem zbog neosetljivosti za ciljna mesta na PVP. *P. aeruginosa* i druge ne-fermentativne bakterije su uopšteno rezistentne, verovatno zbog ograničene penetracije i aktivnog efluksa.

Rezistencija kod roda *Enterobacteriaceae* nije uobičajena i ovaj lek je uopšteno aktivan protiv mikroorganizama koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum betalactamases*, ESBLs). Međutim, do rezistencije može da dođe kada su beta-laktamaze proširenog spektra ili druge snažne beta-laktamaze (na primer AmpC tipovi) prisutne u kombinaciji sa smanjenom permeabilnošću, koja je posledica gubitka jednog ili više porina spoljašnje membrane, ili sa povećanim efluksom. Rezistencija takođe može da nastane putem akvizicije beta laktamaza sa značajnom karbapenemsko-hidroliznom aktivnošću (na primer IMP i VIM metalo-beta-laktamaze ili KPC tipovi), mada su ovi slučajevi retki.

Mehanizam dejstva ertapenema razlikuje se od mehanizma dejstva drugih klasa antibiotika poput hinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina. Ne postoji unakrsna rezistencija između ertapenema i ovih lekova koja bi bila vezana za ciljno mesto. Međutim, mikroorganizmi mogu da ispolje rezistenciju na više od jedne klase antibiotika kada ta rezistencija nastaje zbog nepropustljivosti spoljašnje membrane za neka jedinjenja i/ili zbog aktivnosti efluks pumpe.

Granične vrednosti za ispitivanje osetljivosti

Granične vrednosti za ispitivanje osetljivosti na ertapenem (minimalna inhibitorna koncentracija, MIC), utvrđene su od strane Evropskog komiteta za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) i dostupne su na sledećoj internet adresi: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Podaci iz kliničkih studija

Efikasnost u pedijatrijskim studijama

U randomizovanim, komparativnim, multicentričnim studijama kod pacijenata uzrasta od 3 meseca do 17 godina primarno je ispitivana bezbednost primene ertapenema kod pedijatrijske populacije, a sekundarno je ispitivana efikasnost ertapenema.

U tabeli u nastavku teksta je prikazan procenat pacijenata koji su ispoljili povoljan klinički odgovor tokom pregleda nakon prestanka terapije u modifikovanoj kliničkoj populaciji predviđenoj za lečenje (MITT):

Podela po bolestima ⁺	Podela po uzrastu	Ertapenem		Ceftriakson	
		n/m	%	n/m	%
Vanbolnički stečena pneumonija	3 do 23 meseca	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
Podela po bolestima	Podela po uzrastu	Ertapenem		Tikarcilin/klavulonat	
		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 pelvisa	13 do 17 godina	25/25	100,0	8/8	100,0
⁺ Ovim je obuhvaćeno i 9 pacijenata iz grupe koja je primala ertapenem (7 sa vanbolnički stečenom pneumonijom i 2 sa intraabdominalnom infekcijom), 2 pacijenta iz grupe koja je primala ceftriakson (2 sa vanbolnički stečenom pneumonijom) i 1 pacijent sa intraabdominalnom infekcijom iz grupe koja je primala tikarcilin/klavulonat sa sekundarnom bakterijemijom na ulasku u studiju.					

5.2. Farmakokinetički podaci

Koncentracije u plazmi

Prosečne koncentracije ertapenema u plazmi nakon primene jednokratne intravenske infuzije tokom 30 minuta u dozi od 1 g kod zdravih mladih odraslih ispitanika (uzrasta od 25 do 45 godina) iznosile su 155 mikrograma/ml (C_{max}) pola sata nakon doziranja (završetak infuzije), 9 mikrograma/ml 12 sati nakon doziranja i 1 mikrogram/ml 24 sata nakon doziranja.

Površina ispod krive koncentracije u plazmi (mL) ertapenema kod odraslih povećava se gotovo srazmerno sa dozom u rasponu doza od 0,5 do 2 g dnevno.

Nije uočena akumulacija ertapenema kod odraslih pacijenata nakon primene višestrukih intravenskih doza u opsegu od 0,5 do 2 g dnevno.

Prosečne koncentracije ertapenema u plazmi nakon primene jednokratne intravenske infuzije tokom 30 minuta u dozi od 15 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g) kod pacijenata uzrasta od 3 do 23 meseca iznosile su

103,8 mikrograma/ml ($C_{\max}$) pola sata nakon doziranja (završetak infuzije), 13,5 mikrograma/ml 6 sati nakon doziranja i 2,5 mikrograma/ml 12 sati nakon doziranja.

Prosečne koncentracije ertapenema u plazmi nakon primene jednokratne intravenske infuzije tokom 30 minuta u dozi od 15 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g) kod pacijenata uzrasta od 2 do 12 godina iznosile su 113,2 mikrograma/ml ($C_{\max}$) pola sata nakon doziranja (završetak infuzije), 12,8 mikrograma/ml 6 sati nakon doziranja i 3,0 mikrograma/ml 12 sati nakon doziranja.

Prosečne koncentracije ertapenema u plazmi nakon primene jednokratne intravenske infuzije tokom 30 minuta u dozi od 20 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g) kod pacijenata uzrasta od 13 do 17 godina iznosile su 170,4 mikrograma/ml ($C_{\max}$) pola sata nakon doziranja (završetak infuzije), 7,0 mikrograma/ml 12 sati nakon doziranja i 1,1 mikrogram/ml 24 sata nakon doziranja.

Prosečne koncentracije ertapenema u plazmi nakon primene jednokratne intravenske infuzije tokom 30 minuta u dozi od 1 g kod tri pacijenta uzrasta od 13 do 17 godina iznosile su 155,9 mikrograma/ml ($C_{\max}$) pola sata nakon doziranja (završetak infuzije) i 6,2 mikrograma/ml 12 sati nakon doziranja.

Distribucija

Ertapenem se snažno vezuje za proteine plazme kod ljudi. Kod zdravih odraslih mladih ispitanika (uzrasta od 25 do 45 godina) vezivanje ertapenema za proteine plazme se smanjuje sa povećanjem koncentracije leka u plazmi, od oko 95% vezivanja pri približnoj koncentraciji u plazmi od < 50 mikrograma/ml do oko 92% vezivanja pri približnoj koncentraciji u plazmi od 155 mikrograma/ml (prosečna koncentracija na završetku intravenske infuzije u dozi od 1 g).

Volumen distribucije (V_d) ertapenema kod odraslih pacijenata iznosi oko 8 litara (0,11 L/kg) i približno 0,2 L/kg kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 meseca do 12 godina i približno 0,16 L/kg kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 13 do 17 godina.

Koncentracije ertapenema uočene u tečnosti plika na koži kod odraslih pacijenata na svakom mestu uzorkovanja trećeg dana primene intravenske doze od 1 g jednom dnevno pokazale su sledeći odnos AUC u tečnosti plika: AUC u plazmi od 0,61.

In vitro studije pokazuju da je uticaj ertapenema na sposobnost vezivanja za proteine plazme lekova sa visokim afinitetom vezivanja za proteine plazme (varfarin, etinil-estradiol i noretindron) bio mali. Pri maksimalnim koncentracijama ertapenema u plazmi nakon primene doze od 1 g, promena u vezivanju bila je manja od 12%. *In vivo* probenecid (u dozi od 500 mg na svakih 6 sati) je smanjio vezani deo ertapenema u plazmi na završetku infuzije kod ispitanika koji su primili jednokratnu intravensku dozu od 1 g, sa približno 91% na približno 87%. Očekuje se da su efekti ove promene prolazni. Malo je verovatno da može da dođe do klinički značajnih interakcija ako bi ertapenem zamenio neki drugi lek ili neki drugi lek zamenio ertapenem.

In vitro studije ukazuju na to da ertapenem ne inhibira transport digoksina ili vinblastina koji se odigrava posredstvom P-glikoproteina i da ertapenem nije supstrat za transport koji se odigrava posredstvom P-glikoproteina.

Biotransformacija

Kod zdravih odraslih mladih ispitanika (uzrasta od 23 do 49 godina), nakon primene intravenske infuzije radioaktivno obeleženog ertapenema u dozi od 1 g, uočena radioaktivnost u plazmi uglavnom se sastojala od ertapenema (94%). Glavni metabolit ertapenema je derivat otvorenog lanca koji nastaje hidrolizom beta-laktamskog prstena posredstvom dihidropeptidaze-I.

In vitro ispitivanja na mikrozomima ljudske jetre ukazuju na to da ertapenem ne inhibira metabolizam koji se odigrava posredstvom bilo koje od šest glavnih CYP izoformi: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Eliminacija

Kod zdravih odraslih mladih ispitanika (uzrasta od 23 do 49 godina), nakon primene intravenske infuzije radioaktivno obeleženog ertapenema u dozi od 1 g, približno 80% leka izluči se urinom, a 10% putem fecesa. Od 80% leka izlučenog urinom približno 38% se izluči u obliku nepromenjenog ertapenema, a približno 37% u obliku metabolita otvorenog lanca.

Nakon primene intravenske doze od 1 g zdravim odraslim mladim ispitanicima (uzrasta od 18 do 49 godina) i pacijentima uzrasta od 13 do 17 godina, srednje poluvreme eliminacije iznosi približno 4 sata. Srednje poluvreme eliminacije u plazmi kod dece uzrasta od 3 meseca do 12 godina je približno 2,5 sati. Prosečne koncentracije ertapenema u urinu bile su preko 984 mikrograma/ml u vremenu od 0 do 2 sata nakon doziranja, a preko 52 mikrograma/ml u periodu od 12 do 24 sata nakon primene leka.

Posebne populacije pacijenata

Pol

Koncentracije ertapenema u plazmi su uporedive kod muškaraca i žena.

Stariji pacijenti

Koncentracije ertapenema u plazmi nakon primene intravenskih doza od 1 g i 2 g bile su nešto više (približno 39%, odnosno 22%) kod zdravih starijih odraslih ispitanika (≥ 65 godina) nego kod mlađih odraslih osoba (< 65 godina). Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu leka osim u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Nakon primene intravenske doze od 1 g ertapenema jednom dnevno koncentracije ertapenema u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 13 do 17 godina bile su uporedive sa koncentracijama kod odraslih pacijenata.

Nakon primene doze od 20 mg/kg (do maksimalne doze od 1 g) vrednosti farmakokinetičkih parametara kod pacijenata uzrasta od 13 do 17 godina bile su uopšteno uporedive sa vrednostima kod zdravih mladih odraslih ispitanika. U cilju procenjivanja farmakokinetičkih podataka, ako bi svi pacijenti u ovoj starosnoj grupi primili dozu od 1 g, pretpostavljajući linearnost, farmakokinetički podaci izračunavali bi se prilagođavanjem sa dozom od 1 g. Poređenjem rezultata uočeno je da se nakon primene ertapenema u dozi od 1 g jednom dnevno kod pacijenata uzrasta od 13 do 17 godina postiže farmakokinetički profil uporediv sa farmakokinetičkim profilom kod odraslih. Odnos (pacijenti uzrasta od 13 do 17 godina /odrasli pacijenti) površine ispod krive (AUC) je iznosio 0,99, koncentracije na kraju infuzije 1,20 i koncentracije u sredini intervala doziranja 0,84.

Koncentracije u plazmi u sredini intervala doziranja nakon primene jednokratne intravenske doze ertapenema od 15 mg/kg pacijentima uzrasta od 3 meseca do 12 godina uporedive su sa koncentracijama u plazmi u sredini intervala doziranja nakon primene intravenske doze ertapenema od 1 g jednom dnevno kod odraslih pacijenata (videti odeljak Koncentracije u plazmi). Klirens ertapenema u plazmi (ml/min/kg) kod pacijenata uzrasta od 3 meseca do 12 godina je oko 2 puta veći od klirensa kod odraslih pacijenata. Nakon primene doze od 15 mg/kg, vrednosti AUC i koncentracija u plazmi u sredini intervala doziranja kod pacijenata uzrasta od 3 meseca do 12 godina bile su uporedive sa vrednostima kod zdravih mladih ispitanika koji su primili 1 g ertapenema intravenski.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika ertapenema kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije utvrđena. Zbog slabog metabolizma ertapenema u jetri ne očekuje se da bi oštećenje funkcije jetre moglo da utiče na farmakokinetiku ertapenema.

Zbog toga se ne preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primene jednokratne doze ertapenema od 1 g intravenski odraslim pacijentima, vrednosti AUC ukupnog ertapenema (vezani i nevezani deo leka) i nevezanog ertapenema bile su slične kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{cr} 60 do 90 ml/min/1,73 m²) i zdravih ispitanika (uzrasta od 25 do 82 godine). AUC ukupnog ertapenema kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{cr} 31 do 59 ml/min/1,73 m²) povećan je za oko 1,5 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima, a AUC nevezanog ertapenema povećan je za oko 1,8 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima. AUC ukupnog ertapenema kod pacijenata sa taškim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{cr} 5 do 30 ml/min/1,73 m²) povećan je za oko 2,6 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima, a AUC nevezanog ertapenema povećan je za oko 3,4 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima. AUC ukupnog ertapenema kod pacijenata kojima je potrebna hemodijaliza, između sesija dijalize, povećan je za oko 2,9 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima, a AUC nevezanog ertapenema povećan je za oko 6,0 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima. Nakon primene jednokratne intravenske doze od 1 g neposredno pre sesije hemodijalize, približno 30% primljene doze se uočila u dijalizatu. Nema dostupnih podataka o pedijatrijskim pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega.

Nema dostupnih podataka o bezbednosti i efikasnosti ertapenema kod pacijenata sa uznapredovalim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata koji zahtevaju hemodijalizu da bi se uspostavile preporuke za doziranje. Zbog toga se ertapenem ne sme primenjivati kod ovih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu podataka iz konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Međutim, kod pacova koji su dobili visoke doze ertapenema zabeležen je smanjen broj neutrofila, ali to se nije smatralo značajnim podatkom u vezi bezbednosti leka.

Nisu sprovedena dugoročna ispitivanja na životinjama u cilju procenjivanja karcinogenog potencijala ertapenema.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidrogenkarbonat (E500);

Natrijum-hidroksid (E524) za podešavanje pH na 7,5.

6.2. Inkompatibilnost

Za rekonstituciju ili primenu ertapenem-natrijuma ne smeju se koristiti razblaživači ili rastvori za infuziju koji sadrže dekstrozu.

Pošto studije kompatibilnosti nisu sprovedene, ovaj lek ne sme da se meša sa drugim medicinskim proizvodima, osim sa onim koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: Rekonstituisan rastvor se mora odmah upotrebiti.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: Hemijska i fizička stabilnost razblaženih rastvora (približno 20 mg/ml ertapenema) je pokazana za vreme od 6 sati na sobnoj temperaturi od 25°C ili 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u frižideru). Rastvori moraju da se upotrebe u periodu od 4 sata nakon vađenja iz frižidera.

Ne zamrzavati rastvore ertapenema.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor se mora odmah upotrebiti.

Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna, providna staklena bočica od stakla tip I, sa sivim čepom od hlorbutil gume i aluminijumskom kapičom sa plastičnim *flip-off* poklopcem u kojoj se nalazi 1g praška za koncentrat za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za primenu:

Samo za jednokratnu upotrebu.

Rekonstituisani rastvor treba da se razblaži sa rastvorom natrijum-hlorida od 9 mg/ml (0,9%) odmah nakon pripreme.

Priprema za intravensku primenu:

Pre upotrebe lek Ertapenem Anfarm prvo rekonstituisati, pa razblažiti.

Odrasli i adolescenti (uzrasta od 13 do 17 godina):

1. Rekonstitucija

Rekonstituisati sadržaj bočice leka Ertapenem Anfarm od 1 g u 10 ml vode za injekcije ili u rastvoru natrijum-hlorida od 9 mg/ml (0,9%) da bi se dobio rekonstituisani rastvor koncentracije od približno 100 mg/ml. Dobro promućkati da bi se prašak potpuno rastvorio (videti odeljak 6.4).

2. Razblaživanje

Za kesu od 50 ml razblaživača: Za pripremu doze od 1 g odmah prebaciti sadržaj rekonstituisane bočice u kesu od 50 ml sa rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%); ili

Za bočicu od 50 ml razblaživača: Za pripremu doze od 1 g, izvući 10 ml iz bočice od 50 ml sa rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%) i odbaciti. Prebaciti sadržaj rekonstituisane bočice od 1 g leka Ertapenem Anfarm u bočicu od 50 ml sa rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%).

3. Infuzija

Primenjivati putem infuzije tokom 30 minuta.

Deca (uzrasta od 3 meseca do 12 godina):

1. Rekonstitucija

Rekonstituisati sadržaj bočice leka Ertapenem Anfarm od 1 g u 10 ml vode za injekcije ili u rastvoru natrijum- hlorida od 9 mg/ml (0,9%) da bi se dobio rekonstituisani rastvor od oko 100 mg/ml. Dobro promućkati da bi se prašak potpuno rastvorio (videti odeljak 6.4).

2. Razblaživanje

Za kesu razblaživača: Prebaciti količinu koja je jednaka dozi od 15 mg/kg/telesne mase (ne sme da pređe 1 g dnevno) u kesu sa rastvorom natrijum-hlorida od 9 mg/ml (0,9%) da bi se dobila konačna koncentracija od 20 mg/ml ili manje, Ili

Za bočicu razblaživača: Prebaciti količinu koja je jednaka dozi od 15 mg/kg/telesne mase (ne sme da pređe 1 g dnevno) u bočicu sa rastvorom natrijum-hlorida od 9 mg/ml (0,9%) da bi se dobila konačna koncentracija od 20 mg/ml ili manje.

3. Infuzija

Primenjivati putem infuzije tokom 30 minuta.

Pokazana je kompatibilnost leka Ertapenem Anfarm sa rastvorima za intravensku primenu koji sadrže heparin-natrijum ili kalijum-hlorid.

Kad god to ambalaža omogućava, pre primene leka treba vizuelno pregledati rekonstituisani rastvor da bi se videlo da li u njemu ima prisustva stranih čestica ili promene boje. Rastvori leka Ertapenem Anfarm mogu biti u osegu od bezbojnih do blede žute boje. Varijacije u boji u okviru ovog opsega ne utiču na efikasnost leka.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO,
Beogradskog bataljona 4, Beograd – Čukarica

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

001538118 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

26.08.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

August, 2026.