

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INVANZ 1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,0 g ertapenemu.

Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem

Jedna 1g dávka obsahuje přibližně 6,0 mekv sodíku (přibližně 137 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až nažloutle bělavý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

Přípravek INVANZ je indikován u pediatrických pacientů (3 měsíce až 17 let věku) a u dospělých k léčbě následujících infekcí, pokud jsou vyvolány bakteriemi, o nichž je známo nebo u nichž lze předpokládat, že jsou citlivé na ertapenem, a pokud je nutná parenterální terapie (viz body 4.4 a 5.1):

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

Prevence

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba

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

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

Prevence

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku INVANZ u dětí ve věku do 3 měsíců nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

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

Hemodialýza

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

Porucha funkce jater

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

Starší osoby

S výjimkou případů těžké poruchy funkce ledvin by měla být podávána doporučená dávka přípravku INVANZ (viz *Porucha funkce ledvin*).

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na kterýkoli jiný karbapenemový antibakteriální přípravek.
- Těžké reakce přecitlivělosti (např. anafylaktická reakce, těžké kožní reakce) na kterýkoli jiný typ beta-laktamového antibakteriálního přípravku (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky byly popsány vážné a občas i fatální (anafylaktické) reakce přecitlivělosti. Tyto reakce se spíše vyskytnou u jedinců s přecitlivělostí na četné alergeny v anamnéze. Před zahájením terapie ertapenemem je nutno pečlivě ověřit předchozí reakce přecitlivělosti na peniciliny, cefalosporiny, další beta-laktamová antibiotika a další alergeny (viz bod 4.3). Pokud dojde k alergické reakci na ertapenem (viz bod 4.8), přerušete okamžitě léčbu.

Vážné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou urgentní léčbu.

Superinfekce

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

Kolitida související s užíváním antibiotik

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

Záchvaty křečí

Během klinického zkoušení byly u dospělých pacientů léčených ertapenemem (1 g jedenkrát denně) hlášeny záchvaty v průběhu léčby nebo v období 14 dnů po léčbě. Záchvaty se objevily nejčastěji u starších pacientů a u pacientů s předchozím onemocněním centrálního nervového systému (CNS) (např. poškození mozku nebo záchvaty v anamnéze) a/nebo s poruchou funkce ledvin. Podobná pozorování byla učiněna i po uvedení přípravku na trh.

Encefalopatie

Při použití ertapenemu byla hlášena encefalopatie (viz bod 4.8). Při podezření na encefalopatii vyvolanou ertapenemem (např. myoklonus, záchvaty křečí, změněný duševní stav, snížená úroveň vědomí) je třeba zvážit ukončení podávání ertapenemu. Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu riziku encefalopatie vyvolané ertapenemem, přičemž její trvání může být prodlouženo.

Současné podávání s kyselinou valproovou

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

Suboptimální expozice

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

Čemu je třeba věnovat pozornost při použití u vybraných populací

Zkušenosti s použitím ertapenemu při léčbě těžkých infekcí jsou omezené. V klinických studiích léčby komunitní pneumonie u dospělých bylo 25 % hodnotitelných pacientů léčených ertapenemem nemocných těžce (definováno jako index závažnosti pneumonie > III). V klinické studii léčby akutních gynekologických infekcí u dospělých bylo 26 % hodnotitelných patientek léčených ertapenemem těžce nemocných (definováno jako teplota $\geq 39^\circ\text{C}$ a/nebo bakteriémie); deset patientek mělo bakteriémii. Z hodnotitelných pacientů léčených ertapenemem v klinické studii léčby intraabdominálních infekcí u dospělých jich 30 % mělo generalizovanou peritonitidu a 39 % mělo infekce postihující jiná místa než appendix, včetně žaludku, duodena, tenkého střeva, tračníku a žlučníku; omezený počet hodnotitelných pacientů vykazoval skóre APACHE II ≥ 15 , přičemž účinnost u těchto pacientů nebyla stanovena.

Účinnost přípravku INVANZ při léčbě komunitní pneumonie vyvolané streptokokem *Streptococcus pneumoniae* rezistentním vůči penicilinu nebyla stanovena.

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

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 137 mg sodíku v 1 g dávce, což odpovídá 6,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Při podávání kyseliny valproové s karbapenemy byly hlášeny poklesy hladin kyseliny valproové, které mohou jít až pod terapeutické rozmezí. Snížené hladiny kyseliny valproové mohou vést k nedostatečné kontrole křečí; proto se současné používání ertapenemu a kyseliny valproové/valproátu sodného nedoporučuje, je třeba zvážit alternativní antibakteriální nebo antikonvulzivní léčbu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny odpovídající a dostatečně kontrolované studie. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální a fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Ertapenem se však nesmí během těhotenství použít, pokud potenciální přínos nepřevyší možná rizika pro plod.

Kojení

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

Fertilita

Žádné odpovídající a dobře kontrolované studie ohledně účinků podávání ertapenemu na fertilitu mužů a žen neexistují. Předklinické studie na přímé nebo na nepřímé škodlivé účinky na fertilitu neukazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Přípravek INVANZ může mít vliv na schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být informováni, že byly hlášeny závratě a ospalost při užívání přípravku INVANZ (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Celkový počet osob léčených ertapenemem v klinických studiích byl více než 2 200, z nich přes 2 150 dostalo dávku 1 g ertapenemu. Nežádoucí účinky (tzn. takové, o nichž se hodnotící lékař domníval, že by mohly snad, pravděpodobně nebo jednoznačně souviset s podáním léku) byly popsány přibližně u 20 % pacientů léčených ertapenemem. Léčba byla v důsledku nežádoucích účinků ukončena u 1,3 % pacientů. Dalších 476 pacientů dostalo ertapenem v jednorázové 1g dávce před operací v klinické studii hodnotící profylaxi infekce v místě chirurgického zákroku po kolorektální operaci.

U pacientů, jimž byl aplikován pouze přípravek INVANZ, byly nejčastějšími nežádoucími účinky, uváděnými během terapie plus sledování po dobu 14 dní po skončení léčby: průjem (4,8 %), komplikace na žíle, kterou byla přiváděna infuze (4,5 %) a nauzea (2,8 %).

U pacientů, kteří dostávali pouze přípravek INVANZ, byly nejčastěji pozorovanými patologickými laboratorními hodnotami s příslušnou četností výskytu během léčby plus sledování po dobu 14 dnů

po ukončení léčby: zvýšení hodnot ALT (4,6 %), AST (4,6 %), alkalické fosfatázy (3,8 %) a počtu krevních destiček (3,0 %).

Pediatrická populace (ve věku 3 měsíce až 17 let):

Celkový počet pacientů, kteří byli v klinických studiích léčeni ertapenemem, byl 384. Celkový profil bezpečnosti je srovnatelný s profilem bezpečnosti u dospělých. Nežádoucí účinky (tzn. takové, o nichž se hodnotící lékař domníval, že by mohly snad, pravděpodobně nebo jednoznačně souviset s podáním léku) byly popsány přibližně u 20,8 % pacientů léčených ertapenemem. Léčba byla pro nežádoucí účinky ukončena u 0,5 % pacientů.

U pacientů, jimž byl podáván pouze přípravek INVANZ, byly nejčastějšími nežádoucími účinky uváděnými během léčby plus sledování po dobu 14 dnů po ukončení léčby: průjem (5,2 %) a bolest v místě aplikace infuze (6,1 %).

U pacientů, kteří dostávali pouze přípravek INVANZ, byly nejčastěji pozorovanými patologickými laboratorními hodnotami s příslušnou četností výskytu během léčby plus sledování po dobu 14 dnů po ukončení léčby: pokles počtu neutrofilů (3,0 %) a zvýšení ALT (2,9 %) a AST (2,8 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

U pacientů, jimž byl aplikován pouze přípravek INVANZ, byly během terapie plus sledování po dobu 14 dní po skončení léčby popsány následující nežádoucí účinky:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a dospívající (3 měsíce až 17 let věku)</i>
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy Méně časté: závratě, somnolence, změny vnímání chutí, záchvaty křečí (viz bod 4.4) Vzácné: třes, synkopa Není známo: halucinace, snížená úroveň vědomí, dyskineze, myoklonus, porucha chůze, encefalopatie (viz bod 4.4)	Méně časté: bolesti hlavy Není známo: halucinace
Poruchy oka	Vzácné: poruchy skléry	
Srdeční poruchy	Méně časté: sinusová bradykardie Vzácné: arytmie, tachykardie	
Cévní poruchy	Časté: žilní komplikace v místě infuze, flebitida/tromboflebitida Méně časté: hypotenze Vzácné: krvácení, zvýšený krevní tlak	Méně časté: návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté: dyspnoe, nepříjemné pocity v oblasti hltanu Vzácné: ucpaný nos, kašel, epistaxe, šelesty/chrůpky, sípání	
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení Méně časté: zácpa, regurgitace kyselého žaludečního obsahu, sucho v ústech, dyspepsie, bolest břicha Vzácné: dysfagie, inkontinence stolice, peritonitida v pánevní oblasti Není známo: zbarvení zubů	Časté: průjem Méně časté: změna barvy stolice, melena
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné: cholecystitida, žloutenka, porucha funkce jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: vyrážka, pruritus Méně časté: erytém, kopřivka Vzácné: dermatitida, deskvamace kůže, hypersenzitivní vaskulitida Není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková vyrážka s eosinofilií a systémovými symptomy (syndrom DRESS – Drug Rash with eosinophilia and Systemic Symptoms)	Časté: plenková dermatitida Méně časté: erytém, vyrážka, petechie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné: svalové křeče, bolest ramene Není známo: svalová slabost	
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: renální insuficience, akutní renální insuficience	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím	Vzácné: potrat	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné: krvácení z pohlavních orgánů	

	<i>Dospělí ve věku 18 a více let</i>	<i>Děti a dospívající (3 měsíce až 17 let věku)</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Méně časté:</i> extravazace, astenie/únava, horečka, edém/otoky, bolest na hrudi, <i>Vzácné:</i> zatvrdnutí v místě vpichu injekce, celkový pocit nemoci	<i>Časté:</i> bolest v místě aplikace infuze <i>Méně časté:</i> pálení v místě aplikace infuze, svědění v místě aplikace infuze, erytém v místě aplikace infuze, erytém v místě aplikace injekce, pocit tepla v místě aplikace infuze
Vyšetření		
Chemie	<i>Časté:</i> zvýšené hodnoty ALT, AST, alkalické fosfatázy <i>Méně časté:</i> zvýšení koncentrací celkového bilirubinu v séru, přímého sérového bilirubinu, nepřímého sérového bilirubinu, sérového kreatininu, močoviny v séru, glukózy v séru <i>Vzácné:</i> snížení koncentrací bikarbonátu, kreatininu a draslíku v séru; zvýšení koncentrací LDH, fosforu, draslíku v séru	<i>Časté:</i> zvýšení ALT a AST
Hematologie	<i>Časté:</i> zvýšení počtu krevních destiček <i>Méně časté:</i> snížení počtu bílých krvinek, krevních destiček, segmentovaných neutrofilů, hemoglobinu a hematokritu; zvýšení počtu eosinofilů, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, protrombinového času, zvýšení počtu segmentovaných neutrofilů a bílých krvinek <i>Vzácné:</i> snížení počtu lymfocytů; zvýšení počtu neutrofilů typu „tyček“, lymfocytů, metamyelocytů, monocytů, myelocytů; atypických lymfocytů	<i>Časté:</i> snížení počtu neutrofilů <i>Méně časté:</i> zvýšení počtu krevních destiček, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, protrombinového času, snížení hemoglobinu
Rozbor moči	<i>Méně časté:</i> zvýšený výskyt bakterií v moči, zvýšený počet bílých krvinek v moči, epitelových buněk v moči a červených krvinek v moči; přítomnost kvasinek v moči <i>Vzácné:</i> zvýšení hodnot urobilinogenu	
Různé	<i>Méně časté:</i> pozitivní test na toxin <i>Clostridioides difficile</i>	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné konkrétní informace o léčbě předávkování ertapenemem. Předávkování ertapenemem není pravděpodobné. Intravenózní podávání ertapenemu v dávce 3 g denně po dobu 8 dní zdravým dospělým dobrovolníkům nevedlo k významné toxicitě. V klinických studiích u dospělých nevedlo podání dávky až 3 g za den nedopatřením ke klinicky významným nežádoucím účinkům. V klinických studiích u dětí neměla jednorázová intravenózní (i.v.) aplikace dávky 40 mg/kg až do maximální hodnoty 2 g toxické účinky.

V případě předávkování je však nutno léčbu přípravkem INVANZ přerušit a zahájit obecnou podpůrnou léčbu až do vyloučení léku ledvinami.

Ertapenem lze do jisté míry odstranit hemodialýzou (viz bod 5.2); o použití hemodialýzy k léčbě předávkování však nejsou k dispozici žádné informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Po napojení na proteiny vázící penicilin (penicillin binding proteins, PBPs) inhibuje ertapenem syntézu stěn bakteriálních buněk. U *Escherichia coli* je afinita nejsilnější u PBPs 2 a 3.

Vztah farmakokinetika/farmakodynamika (FK/FD)

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

Mechanismus rezistence

U druhů považovaných za vnímavé vůči ertapenemu nebyla rezistence v surveillance studiích prováděných v Evropě častá. U rezistentních izolovaných patogenů byla rezistence vůči jiným antibakteriálním přípravkům karbapenemové skupiny pozorována pouze u některých izolovaných patogenů. Ertapenem je účinně stabilní vůči hydrolýze většinou beta-laktamázy skupin včetně penicilinázy, cefalosporinázy a beta-laktamázy s rozšířeným spektrem, ne však vůči metalo-beta-laktamázám.

Stafylokoky rezistentní vůči meticilinu a enterokoky jsou rezistentní vůči ertapenemu v důsledku necitlivosti na cílové PBP; *P. aeruginosa* a další nefermentující bakterie jsou většinou rezistentní, pravděpodobně v důsledku omezeného průniku a aktivního efluxu.

Rezistence u enterobakterií není častá a ertapenem je většinou účinný proti kmenům s rozšířeným spektrem beta–laktamázy (extended–spectrum beta–lactamases, ESBL). Rezistence však může být pozorována, jsou-li přítomné ESBL nebo jiné silné beta–laktamázy (např. typy AmpC) ve spojení se sníženou prostupností, vyplývající ze ztráty jednoho nebo více porinů vnější membrány, nebo se zvýšeně regulovaným efluxem. Rezistence také může nastat při získání beta–laktamázy s významnou karbapenem hydrolýzující aktivitou (např. metalo–beta–laktamázy IMP a VIM nebo typy KPC), i když jsou vzácné.

Mechanismus účinku ertapenemu se liší od mechanismu dalších skupin antibiotik, jako jsou chinolony, aminoglykosidy, makrolidová antibiotika a tetracykliny. Mezi ertapenemem a těmito

látkami nedochází k žádné zkřížené rezistenci. Mikroorganismy však mohou vykazovat rezistenci vůči více než jedné skupině antibakteriálních látek, kdy mechanismus účinku je nebo zahrnuje neprostupnost některých sloučenin a/nebo efluxní pumpy.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ertapenemu:

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

Předepisující osoby jsou informovány, že místní breakpointy MIC musí být konzultovány, pokud jsou dostupné.

Mikrobiologická vnímavost

Prevalence získané rezistence se může lišit geograficky a podle doby pro vybrané kmeny, a proto jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zvláště při léčbě těžkých infekcí. V Evropské unii byly popsány lokalizované shluky infekcí způsobených mikroorganismy rezistentními vůči karbapenemu. Informace uváděné dále poskytují pouze přibližnou orientaci o pravděpodobnosti, zda bude daný mikroorganismus vůči ertapenemu vnímavý, nebo ne.

<i>Obvykle vnímavé druhy:</i>
Grampozitivní aeroby: Stafylokoky vnímavé vůči meticilinu (včetně <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * [†] <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegativní aeroby: <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>
Anaeroby: <i>Clostridium</i> spp.* (mimo <i>C. difficile</i>) <i>Eubacterium</i> spp.* <i>Fusobacterium</i> spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> spp.*
<i>Druhy, u kterých může být získaná rezistence problém:</i>
Grampozitivní anaeroby: Stafylokoky rezistentní vůči meticilinu ^{†#}
Anaeroby: <i>Bacteroides fragilis</i> a skupina <i>B. fragilis</i> spp.*

Přirozeně rezistentní organismy:
Grampozitivní aeroby: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokoky včetně <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativní aeroby: <i>Aeromonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroby: <i>Lactobacillus</i> spp.
Jiné: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

*Aktivita byla uspokojivě prokázána v klinických studiích.

†Účinnost přípravku INVANZ při léčbě komunitní pneumonie vyvolané penicilin-rezistentním streptokokem *Streptococcus pneumoniae* nebyla stanovena.

+četnost získané rezistence > 50 % v některých členských státech

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

Údaje z klinických studií

Účinnost v pediatrických studiích

Ertapenem byl hodnocen primárně z hlediska bezpečnosti u dětí a sekundárně z hlediska účinnosti v randomizovaných srovnávacích, multicentrických studiích u pacientů ve věku od 3 měsíců do 17 let.

Podíl pacientů s kladnou klinickou odpovědí hodnocenou při návštěvě následující po léčbě v klinické MITT populaci je znázorněn níže:

Skupina onemocnění†	Věkové rozvrstvení	Ertapenem		Ceftriaxon	
		n/m	%	n/m	%
Komunitní pneumonie (CAP-Community Acquired Pneumonia)	3 až 23 měsíců	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 až 12 let	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 až 17 let	3/3	100,0	3/3	100,0
Skupina onemocnění	Věkové rozvrstvení	Ertapenem		Tikarcilin/klavulanát	
		n/m	%	n/m	%
Nitrobršišní infekce (IAI-Intraabdominal Infections)	2 až 12 let	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 až 17 let	15/16	93,8	4/6	66,7
Akutní infekce v oblasti pánve (API-Acute Pelvic Infections)	13 až 17 let	25/25	100,0	8/8	100,0

†Zahrnuje 9 pacientů ve skupině s ertapenemem (7 CAP a 2 IAI), 2 pacienty ve skupině s ceftriaxonem (2 CAP) a 1 pacienta s IAI ve skupině s tikarcilinem/klavulanátem se sekundární bakteriemií při vstupu do studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické koncentrace

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30minutové intravenózní infuzi 1g dávky zdravým mladým dospělým jedincům (ve věku 25 až 45 let) byly 155 µg/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 9 µg/ml 12 hodin po podání dávky a 1 µg/ml 24 hodin po podání dávky.

Plocha pod křivkou koncentrace v plazmě (area under the curve, AUC) ertapenemu u dospělých se zvětšuje téměř úměrně dávce v rozmezí dávky od 0,5 do 2 g.

Po opakovaných intravenózních dávkách dospělým v rozmezí od 0,5 do 2 g denně nedochází ke kumulaci ertapenemu.

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

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

Průměrné koncentrace ertapenemu v plazmě po jednorázové 30minutové intravenózní infuzi v dávce 20 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) pacientům ve věku 13 až 17 let byly 170,4 µg/ml (C_{max}) 0,5 hodiny po podání dávky (konci infuze), 7,0 µg/ml 12 hodin po podání dávky a 1,1 µg/ml 24 hodin po podání dávky.

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

Distribuce

Ertapenem se ve vysoké míře váže na proteiny v lidské plazmě. U zdravých mladých dospělých (ve věku 25 až 45 let) se vazba ertapenemu na proteiny snižuje se zvyšováním plazmatických koncentrací, a to přibližně od hodnoty 95 % při přibližné plazmatické koncentraci < 50 µg/ml k přibližně 92 % při přibližné plazmatické koncentraci 155 µg/ml (průměrná koncentrace dosažená na konci infuze po intravenózní aplikaci 1 g).

Distribuční objem (V_{dss}) ertapenemu u dospělých je přibližně 8 litrů (0,11 l/kg), u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 12 let přibližně 0,2 l/kg a u pediatrických pacientů ve věku 13 až 17 let přibližně 0,16 l/kg.

Koncentrace ertapenemu dosažené u dospělých v tekutině puchýřů na kůži v každém bodu odběru vzorku třetí den po intravenózní aplikaci 1 g denně vykazovaly poměr AUC v tekutině puchýřů na kůži: AUC v plazmě 0,61.

In vitro studie ukazují, že účinek ertapenemu na vazbu léčiv vázajících se ve vysoké míře na proteiny v plazmě (warfarin, ethinylestradiol a norethisteron) je malý. Změna velikosti vazby při maximálních plazmatických koncentracích po dávce 1 g byla < 12 %. *In vivo* probenecid (500 mg každých 6 hodin) snížil velikost vázané frakce ertapenemu v plazmě na konci infuze u jedinců po jednorázové aplikaci 1 g přibližně z 91 % na přibližně 87 %. Předpokládá se, že účinky této změny jsou přechodné. Klinicky významná interakce v důsledku vytěšňování jiného léčiva ertapenemem nebo ertapenemu jiným léčivem není pravděpodobná.

In vitro studie ukazují, že ertapenem neinhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu ani vinblastinu, a že ertapenem není substrátem glykoproteinem P zprostředkovaného transportu.

Biotransformace

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

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

Eliminace

Po intravenózním podání 1g dávky radioaktivně značeného ertapenemu zdravým mladým dospělým (ve věku 23 až 49 let) lze přibližně 80 % aktivity zjistit v moči a 10 % ve stolici. Z 80 % zjištěných v moči se přibližně 38 % ertapenemu vylučuje v nezměněné podobě a přibližně 37 % v podobě metabolitu s otevřeným kruhem.

U mladých zdravých dospělých (ve věku 18 až 49 let) a pacientů ve věku 13 až 17 let je po intravenózní aplikaci 1g dávky průměrný plazmatický poločas přibližně 4 hodiny. Průměrný plazmatický poločas u dětí ve věku 3 měsíce až 12 let je přibližně 2,5 hodiny. Průměrné koncentrace ertapenemu v moči překračují v době 0 až 2 hodiny po podání dávky 984 µg/ml a v době 12 až 24 hodin po podání dávky 52 µg/ml.

Speciální populace

Pohlaví

Plazmatické koncentrace ertapenemu jsou u mužů a u žen srovnatelné.

Starší osoby

Plazmatické koncentrace po intravenózní aplikaci ertapenemu v dávce 1 g a 2 g jsou mírně vyšší (přibližně 39 % a 22 %, v uvedeném pořadí) u zdravých starších dospělých (≥ 65 let) než u mladých dospělých (< 65 let). U starších pacientů bez těžkého poškození ledvin není nutné dávku nijak upravovat.

Pediatrická populace

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

Po dávce 20 mg/kg (až do maximální dávky 1 g) byly farmakokinetické hodnoty pacientů ve věku od 13 do 17 let celkově srovnatelné s hodnotami zdravých mladých dospělých. Aby bylo možno odhadnout farmakokinetické údaje, pokud by všem pacientům v uvedené věkové skupině byla podána dávka 1 g, byly farmakokinetické údaje vypočítány s korekcí na 1g dávku při předpokládané linearitě. Srovnání výsledků ukazuje, že dávka 1 g ertapenemu jednou denně zajišťuje u pacientů ve věku od 13 do 17 let farmakokinetický profil srovnatelný s farmakokinetickým profilem dospělých osob. Poměry hodnot (13 až 17 let/dospělí) činily 0,99 u AUC, 1,20 u koncentrací na konci infuze a 0,84 u koncentrací uprostřed dávkovacího intervalu.

Plazmatické koncentrace uprostřed dávkovacího intervalu po jednorázové intravenózní dávce 15 mg/kg ertapenemu aplikované pacientům ve věku 3 měsíce až 12 let jsou srovnatelné s plazmatickými koncentracemi uprostřed dávkovacího intervalu po intravenózní dávce 1 g jednou denně u dospělých (viz Plazmatické koncentrace). Plazmatická clearance (ml/min/kg) ertapenemu u pacientů ve věku 3 měsíce až 12 let je ve srovnání s dospělými přibližně dvojnásobná. Při dávce 15 mg/kg byly hodnoty AUC a plazmatické koncentrace uprostřed dávkovacího intervalu u pacientů ve věku 3 měsíce až 12 let srovnatelné s těmito hodnotami u mladých zdravých dospělých, kteří dostali 1g intravenózní dávku ertapenemu.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U potkanů, jimž byly podány vysoké dávky ertapenemu, se však objevily snížené počty neutrofilů; toto zjištění nicméně nebylo považováno za významné z hlediska bezpečnosti.

Dlouhodobé studie se zvířaty k hodnocení karcinogenního potenciálu ertapenemu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný (E500)

Hydroxid sodný (E524) k úpravě pH na hodnotu 7,5

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci: Naředěné roztoky je nutno použít okamžitě. Pokud se nepoužijí okamžitě, odpovídá za dobu uchovávání před použitím uživatel. Naředěné roztoky (přibližně 20 mg/ml ertapenemu) jsou při pokojové teplotě (25°C) fyzikálně i chemicky stabilní po dobu 6 hodin nebo při teplotě 2 až 8 °C po dobu 24 hodin (v chladničce). Roztoky je nutno použít do 4 hodin po vyjmutí z chladničky. Roztoky přípravku INVANZ chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

15ml injekční lahvička ze skla typu I se šedivou zátkou z butylu a s víčkem z bílé umělé hmoty na krytu z barvené hliníkové pásky.

Dodáváno v baleních po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití:

Pouze k jednorázovému použití.

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

Příprava pro intravenózní podání:

Přípravek INVANZ je nutno před aplikací rekonstituovat a pak naředit.

Dospělí a dospívající (věk 13 až 17 let)

Rekonstituce

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

Naředění

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

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

Infuze

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

Děti (věk 3 měsíce až 12 let)

Rekonstituce

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

Naředění

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

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

Infuze

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

Kompatibilita přípravku INVANZ s intravenózními roztoky obsahujícími heparin sodný a chlorid draselný byla prokázána.

Rekonstituované roztoky je nutno před aplikací – pokud to vnitřní obal umožní – vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a nejsou zbarveny. Roztoky přípravku INVANZ jsou bezbarvé až světle žluté. Barevné odstíny v tomto rozmezí neovlivňují účinnost.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/216/001
EU/1/02/216/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. dubna 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 22. prosince 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDAJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODŮPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

FAREVA Mirabel, Route de Marsat, Riom
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDAJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INVANZ 1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
ertapenem

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje: 1,0 g ertapenemu (ve formě sodné soli).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Hydrogenuhličitan sodný (E500); hydroxid sodný (E524) k úpravě pH na hodnotu 7,5.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/216/001 1 injekční lahvička
EU/1/02/216/002 10 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

INVANZ 1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
ertapenem
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 g

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

INVANZ 1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ertapenem

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek bude podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek INVANZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek INVANZ podán
3. Jak se přípravek INVANZ používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek INVANZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek INVANZ a k čemu se používá

Přípravek INVANZ obsahuje ertapenem, což je antibiotikum beta-laktamové skupiny. Má schopnost usmrtit široké spektrum bakterií, které vyvolávají infekce různých částí těla.

Přípravek INVANZ lze podávat jedincům ve věku 3 měsíce a starším.

Léčba:

Lékař Vám předepsal přípravek INVANZ, protože Vy nebo Vaše dítě trpíte jedním (nebo více) z následujících typů infekcí:

- břišní infekce
- infekce postihující plíce (zápal plic)
- gynekologické infekce
- infekce kůže na noze u diabetických pacientů (u pacientů s cukrovkou).

Prevence:

- prevence (předcházení) infekce v místě chirurgického zákroku po operaci v oblasti tlustého střeva a konečníku u dospělých.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek INVANZ podán

Nepoužívejte přípravek INVANZ

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku (ertapenem) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na antibiotika jako jsou peniciliny, cefalosporiny nebo karbapenemy (které se používají k léčbě různých infekcí).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku INVANZ se poraďte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Pokud Vás během léčby postihne alergická reakce (jako je otok obličeje, jazyka nebo hrdla, potíže s dýcháním nebo polykáním, kožní vyrážka), sdělte to okamžitě svému lékaři, protože je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc.

Zatímco antibiotika, včetně přípravku INVANZ, hubí určité bakterie, jiné bakterie a plísně mohou nadále růst více, než je obvyklé. Tomu se říká přerůstání. Váš lékař bude přerůstání sledovat a v případě potřeby léčit.

Je důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud před, během nebo po léčbě přípravkem INVANZ budete mít průjem. To proto, že může jít o stav známý jako kolitida (zánět střev). Neužívejte žádné léky proti průjmu, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem.

Svého lékaře informujte, pokud užíváte léky zvané kyselina valproová nebo valproát sodný. (Viz bod **Další léčivé přípravky a přípravek INVANZ** uvedený dále).

Informujte svého lékaře o všech onemocněních, jimiž trpíte nebo která jste prodělali v minulosti, včetně:

- onemocnění ledvin. Je zvláště důležité, aby Váš lékař věděl, zda nemáte onemocnění ledvin a zda nepodstupujete dialýzu.
- alergie na kterékoli léky včetně antibiotik.
- poruchy centrálního nervového systému jako lokalizovaný třes nebo záchvaty.

Děti a dospívající (ve věku 3 měsíce až 17 let)

Zkušenosti s přípravkem INVANZ u dětí do dvou let jsou omezené. U této věkové skupiny o možném léčebném přínosu jeho použití rozhodne Váš lékař. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí ve věku do 3 měsíců.

Další léčivé přípravky a přípravek INVANZ

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte léky nazývané kyselina valproová nebo valproát sodný (používají se k léčbě epilepsie, bipolární poruchy, migrén nebo schizofrenie), informujte o tom svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka. To proto, že přípravek INVANZ může mít vliv na fungování některých jiných léků. Váš lékař určí, zda máte přípravek INVANZ v kombinaci s těmito jinými léky užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek INVANZ nebyl u těhotných žen hodnocen. Během těhotenství se nesmí přípravek INVANZ používat, pokud lékař nerozhodne o tom, že možný přínos převažuje možné riziko pro plod.

Ženy, které dostávají přípravek INVANZ, nesmí kojit, protože ertapenem byl zjištěn v lidském mateřském mléku a může tak dojít k ovlivnění kojeného dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřid'te nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud nebudete vědět, jak reagujete na tento přípravek.

Některé nežádoucí účinky jako závratě a ospalost byly zaznamenány při použití přípravku INVANZ, tato skutečnost může ovlivnit schopnost některých pacientů řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek INVANZ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 137 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v 1g dávce. To odpovídá 6,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek INVANZ používá

Přípravek INVANZ Vám vždy bude připravovat a intravenózně (do žíly) podávat lékař nebo jiný zdravotnický pracovník.

Doporučená dávka přípravku INVANZ pro dospělé a dospívající ve věku 13 let a starší je 1 gram (g) podávaný jednou denně. Doporučená dávka pro děti ve věku 3 měsíce až 12 let je 15 mg/kg podávaných dvakrát denně (nepřekročit 1 g/den). Váš lékař rozhodne o tom, kolik dnů léčby potřebujete.

K zabránění infekce v místě chirurgického zákroku po operaci v oblasti tlustého střeva nebo konečníku je doporučená dávka 1 g přípravku INVANZ podaná jako jednorázová intravenózní dávka 1 hodinu před operací.

Je velmi důležité, abyste pokračoval(a) v léčbě přípravkem INVANZ po dobu, kterou předepíše Váš lékař.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku INVANZ, než mělo

Jestliže máte obavy, že Vám byla podána příliš velká dávka přípravku INVANZ, vyhledejte okamžitě svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku INVANZ

Jestliže máte obavy, že došlo k vynechání dávky, vyhledejte okamžitě svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dospělí ve věku 18 let a starší:

Od uvedení přípravku na trh byly hlášeny těžké alergické reakce (anafylaxe), příznaky přecitlivělosti (alergické reakce včetně vyrážky, horečky, abnormálních krevních testů). První příznaky těžké alergické reakce mohou zahrnovat otok tváře a/nebo hrdla. Pokud se tyto příznaky vyskytnou, ihned informujte svého lékaře, protože můžete potřebovat naléhavé lékařské ošetření.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob) nežádoucí účinky jsou:

- bolest hlavy
- průjem, nevolnost, zvracení
- vyrážka, svědění
- potíže s žilami, do nichž byla infuze přípravku podána (včetně zánětu, zatvrdnutí, tvorby otoku v místě injekce nebo průniku tekutiny do tkáně a kůže v okolí místa injekce)
- zvýšení počtu krevních destiček
- změny testů jaterních funkcí

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) nežádoucí účinky jsou:

- závrať, ospalost, nespavost, zmatenost, záchvaty
- nízký krevní tlak, pomalá tepová frekvence
- dušnost, bolest v krku
- zácpa, kvasinková infekce úst, průjem v souvislosti s podáváním antibiotika, vrácení kyselého obsahu žaludku do úst, sucho v ústech, trávicí obtíže, ztráta chuti k jídlu
- zarudnutí kůže
- výtok z pochvy a její podráždění

- bolest břicha, únava, plísňová infekce, horečka, edém/otok, bolest na hrudi, poruchy vnímání chuti
- změny některých laboratorních testů krve a moči

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob) nežádoucí účinky jsou:

- snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu krevních destiček
- nízká hladina cukru v krvi
- rozrušení, úzkost, deprese, třes
- nepravidelná tepová frekvence, zvýšený krevní tlak, krvácení, zrychlená tepová frekvence
- ucpaný nos, kašel, krvácení z nosu, zápal plic (pneumonie), abnormální zvuky při dýchání, sípání
- zánět žlučníku, potíže při polykání, nechtěný únik stolice, žloutenka, porucha funkce jater
- zánět kůže, plísňová infekce kůže, olupování kůže, infekce pooperační rány
- svalové křeče, bolest ramene
- infekce močových cest, porucha funkce ledvin
- potrat, krvácení z pohlavních orgánů
- alergie, pocit nepohody, zánět pobřišnice v oblasti pánve, změny očního bělma, mdloby.
- ztvrdnutí kůže v místě injekce
- otok kožních krevních cév

Nežádoucí účinky hlášené s frekvencí není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit) jsou:

- halucinace
- snížené vědomí
- narušený duševní stav (včetně agresivity, deliria, dezorientace, změn duševního stavu)
- abnormální pohyby
- svalová slabost
- nejistá chůze
- zbarvení zubů

Byly hlášeny i změny hodnot některých laboratorních testů.

Pokud se u Vás na velké části těla vyskytnou vyvýšené kožní skvrny nebo puchýřky, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Děti a dospívající (ve věku od 3 měsíců do 17 let)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob) nežádoucí účinky jsou:

- průjem
- plenková vyrážka
- bolest v místě infuze
- změny počtu bílých krvinek
- změny testů jaterních funkcí

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) nežádoucí účinky jsou:

- bolest hlavy
- návaly horka, vysoký krevní tlak, červené nebo nachově zbarvené ploché body velikosti špendlíkové hlavičky pod kůží
- změněná barva stolice, černá stolice připomínající dehet
- zarudnutí kůže, kožní vyrážka
- pálení, svědění, zarudnutí a pocit tepla v místě podání infuze, zarudnutí v místě injekce
- zvýšení počtu krevních destiček
- změny některých laboratorních testů krve

Nežádoucí účinky hlášené s frekvencí není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit) jsou:

- halucinace

- narušený duševní stav (včetně agresivity)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek INVANZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. První dvě číslice značí měsíc; další 4 číslice značí rok.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek INVANZ obsahuje

Léčivou látkou přípravku INVANZ je 1 g ertapenemu.

Pomocnými látkami jsou: hydrogenuhličitan sodný (E500) a hydroxid sodný (E524).

Jak přípravek INVANZ vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek INVANZ je bílý až nažloutle bělavý lyofilizovaný prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Roztok přípravku INVANZ se pohybuje v rozmezí od bezbarvého až po světle žlutý. Změny barvy v tomto rozmezí nemají vliv na účinnost.

Přípravek INVANZ se dodává v baleních po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

FAREVA Mirabel
Route de Marsat, Riom
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium
GmbH
Тел.: +49 (0)6252 / 95-7000
kontakt@infectopharm.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Тél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: +385 1 6611 333
croatia_info@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Тел: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {MM/YYYY}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k rekonstituci a naředění přípravku INVANZ:

Pouze k jednorázovému použití.

Příprava pro intravenózní podání:

Přípravek INVANZ je nutno před aplikací rekonstituovat a pak naředit.

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

Rekonstituce

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

Naředění

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

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

Infuze

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

Děti (věk 3 měsíce až 12 let)

Rekonstituce

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

Naředění

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

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

Infuze

Infuzi aplikujte po dobu 30 minut.

Rekonstituovaný roztok je nutno okamžitě po přípravě naředit roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Naředěné roztoky je nutno použít okamžitě. Pokud se nepoužijí okamžitě, odpovídá za dobu uchovávání před použitím uživatel. Naředěné roztoky (přibližně 20 mg/ml ertapenemu) jsou při pokojové teplotě (25 °C) fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 6 hodin nebo při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 24 hodin (v chladničce). Roztoky je nutno použít do 4 hodin po vyjmutí z chladničky. Rekonstituované roztoky chraňte před mrazem.

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

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