

SYNOPSIS

Name of Sponsor/Company:

Universitätsklinikum Ulm, vertreten durch den 1. Vorsitzenden des Klinikumsvorstandes Herr Prof. Dr. med. R. Marre, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm.

Name of Finished Product: Invanz®

Name of Active Ingredient: Ertapenem-Sodium

Title of Study: Konzentrationen von Ertapenem in kolorektalem Gewebe
EudraCT-Nr.: 2007-001565-15.
BfArM-Vorlagen-Nr.: 4033173

Investigators: Frau Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns, Zentrum für Chirurgie, Ärztliche Direktorin der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Steinhövelstr. 9, 89075 Ulm.

PD Dr. med. R. Isenmann, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Steinhövelstr. 9, 89075 Ulm.

Dr. med. M. Wittau, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Steinhövelstr. 9, 89075 Ulm.

Study centre(s): Universitätsklinik Ulm, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Steinhövelstr. 9, 89075 Ulm.

Publication (reference):

- 1 Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN *et al.* Meronem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50: 73-101.
- 2 Barker KF. Antibiotic resistance: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 109-124.
- 3 Cunha BA. Ertapenem. A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Drugs of Today* 2002; 38: 195-213.
- 4 Majumdar A., Musson DG, Birk KL *et al.* Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002; 46: 3506-11.
- 5 Wittau M, Wagner E, Kaever V, Koal T, Henne-Bruns D, Isenmann R: Intraabdominal tissue concentration of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57(2): 312-316.
- 6 Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD *et al.* Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double blind, randomized comparative Phase III trial of ertapenem vs piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2003; 237: 235-45.
- 7 Yellin AE, Hassett JM, Fernandez A *et al.* Ertapenem monotherapy versus combined therapy with ceftriaxone plus metronidazol for treatment of complicated intraabdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 165-7.
- 8 Isenmann R, Frieß H, Schlegel P, Fleischer K, Büchler, MW. Penetration of ciprofloxacin into the human pancreas. *Infection* 1994, 22: 343-346.
- 9 Isenmann R, Frieß H, Kees F, Fleischer K, Büchler MW. Konzentrationen von Cefotiam in menschlichem Pankreasgewebe. *Antinfekt. Drugs Chemother., Zeitschr. Antimikrob. Antineoplast. Chemother* 1995, 13: 225-228.
- 10 Isenmann R, Frieß H, Kinzig M, Sörgel F, Büchler MW: Gewebekonzentrationen von Tazobactam/Piperacillin im Abdominalbereich. *Fortschr. Antimikrob. Antineoplast. Chemother* 1992, 11(5): 67-72.

Studied period (years): 2007-2009
(date of first enrolment): 22.10.2007
(date of last completed): 31.12.2009
Phase of development: IV

Objectives:

Die primäre Zielsetzung dieser prospektiven Studie war die Bestimmung der Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe von drei Stunden bis zu sechs Stunden nach i.v.-Gabe und die Korrelation mit der zum Zeitpunkt der Gewebeprobeentnahme bestimmten Plasmakonzentration von Ertapenem nach einer präoperativen Einmalgabe von 1g Ertapenem.

Methodology: open-label, prospektiv

Number of patients (planned and analysed): 23

Diagnosis and main criteria for inclusion:

- Patienten, bei denen die Indikation zu einer elektiven Operation am Kolon und/oder Rektum gestellt wurde.
- Alter \geq 18 Jahre
- Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an dieser Studie

Test product product, dose and mode of administration, batch number:

Ertapenem (Invanz®). Hersteller: Merck Sharp & Dohme GmbH, Lindenplatz 1, 85540 Haar, FRG. Zulassungsnummer EU/1/02/216/001 + EU/1/02/216/002. Die Lösung enthält 1g Ertapenem. Anwendung: i.v.-Gabe. Batch-Nr: 0817640

Duration of treatment: präoperativ, 30 Min.

Reference therapy, dose and mode of administration, batch number: keine

Criteria for evaluation:

Efficacy:

- Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe von drei Stunden bis zu sechs Stunden nach i.v.-Gabe
- Plasmakonzentration von Ertapenem nach einer präoperativen Einmalgabe von 1g Ertapenem.

Safety: Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Nebenwirkungen nach Einmalgabe.

Statistical methods:

Die Gewebekonzentration von Ertapenem [mg/kg] wurde durch Mittelwert, Standardabweichung beschrieben.

Die Plasmakonzentration von Ertapenem [mg/L] wurde durch Mittelwert, Standardabweichung beschrieben.

Weiterhin wurde ein dimensionsloses Verhältnis aus Gewebekonzentration zu Plasmakonzentration gebildet.

Summary – Conclusions:
Efficacy Results:

Time after administration [min.]	Samples n =	Mean (± SD) ETP tissue concentration [mg/kg]
135-164	4	5.9 (3.0)
165-194	5	6.4 (2.3)
195-224	5	5.7 (1.7)
225-254	6	5.5 (2.4)
255-284	3	4.3 (0.6)
285-314	7	3.3 (0.7)
315-344	4	2.6 (0.29)
345-374	3	3.5 (0.6)
375-404	2	3.3 (0.9)
405-434	2	2.8 (0.8)
435-464	2	2.3 (0.8)
465-494	2	3.1 (1.6)
495-524	1	4.5 (-)

Time after administration [min.]	Samples n =	Mean (± SD) ETP total plasma concentration [mg/L]
135-164	4	43.43 (7.5)
165-194	5	51.34 (9.4)
195-224	5	45.15 (9.1)
225-254	6	36.96 (4.8)
255-284	3	30.88 (0.9)
285-314	7	23.08 (5.9)
315-344	3	18.4 (3.1)
345-374	3	19.83 (4.3)
375-404	2	16.05 (4.3)
405-434	2	13.50 (4.2)
435-464	2	14.30 (2.6)
465-494	2	18.65 (7.5)
495-524	1	17.20 (-)

Time after administration [min.]	Mean (\pm SD) $t_{\text{total}}/p_{\text{total}}$ ratios
135-164	.136 (.07)
165-194	.124 (.03)
195-224	.128 (.03)
225-254	.145 (.05)
255-284	.138 (.41)
285-314	.147 (.04)
315-344	.168 (.05)
345-374	.178 (.02)
375-404	.218 (.11)
405-434	.23 (.15)
435-464	.154 (.15)
465-494	.162 (.017)
495-524	.26

Safety Results:

Unerwünschte Wirkung:

Unkomplizierter Harnwegsinfekt: 1
 Exanthem ca. 2 Tage nach Ertapenem-Anwendung: 1
 Wundheilungsstörungen: 3
 Cholangitis: 1
 Unspezifische Colitis: 1
 Unkomplizierte Rötung/Infektion PDK-Einstichstelle: 1

SAEs:

3 x Anastomoseninsuffizienz postoperativ.

Diese Anastomoseninsuffizienzen sind deshalb als SAE's eingestuft worden, weil sie die Dauer des stationären Aufenthaltes verlängert haben. Kein Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Vorhofflattern: 1

Dieses Vorhofflattern ereignete sich 10 Tage nach Gabe der Studienmedikation: Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation würde von dem Prüfarzt nicht gesehen.

SUSARs:

Keine.

Conclusion:

Die Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe konnte bis zu 6 Stunden nach einer einmaligen intravenösen Gabe von 1 g Ertapenem bestimmt werden. Es zeigte sich, wie erwartet, ein logarithmischer Abfall der Gewebekonzentration, entsprechend der Halbwertszeit. Entscheidend für die pharmakologische Wirkung von Carbapenemen ist die Zeit, in der die minimale Hemmkonzentration₉₀ (MHK) für die Zielkeime erreicht oder überschritten wird ($t > \text{MHK}$). Effektiv scheinen hierbei 30-40% des Dosierungsintervalls zu sein, speziell bei Ertapenem ca. 25% (Drusano GL 2004, Nix DE 2004). Bei 25% des Dosierungsintervalls betrug die

Gewebekonzentration von Ertapenem 3,0 mg/kg und somit über der minimale Hemmkonzentration₉₀ für relevante Erreger. Die Gewebe/Plasma-Ratio zeigte sich weitgehend stabil über die Zeit mit 0,12-0,17. Dies lässt vermuten, dass es nicht zu einer Kumulation von Ertapenem in kolorektalem Gewebe kommt.

Date of report: 18.06.2012