

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ertapenem Fresenius Kabi 1 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo sisältää ertapeneemiatrimumia vastaten 1,0 g ertapeneemiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Kukin injektiopullo sisältää noin 6,0 mEq natriumia (noin 137 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hoito

Ertapenem Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien pediatriisilla potilailla (3 kk – 17 v.) ja aikuisilla esiintyvien infektioiden hoitoon tapauksissa, joissa infektion aiheuttaneen bakteerin tiedetään olevan tai joka hyvin todennäköisesti on herkkä ertapeneemille, ja potilas tarvitsee parenteraalista hoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- intra-abdominaaliset infektiot
- avohoitopneumonia
- akuutit gynekologiset infektiot
- jalkojen iho- ja pehmytkudosinfektiot diabeetikoilla (ks. kohta 4.4).

Esto

Ertapenem Fresenius Kabi on tarkoitettu elektiiivisen kolorektaalikirurgisen toimenpiteen jälkeen esiintyvien leikkausalueen infektioiden estoon aikuisille (ks. kohta 4.4).

Viralliset mikrobilääkkeiden käyttösuositukset tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito

- Aikuiset ja nuoret (13–17 v.): Ertapenem Fresenius Kabi -annos on 1 gramma (g) laskimoon kerran vuorokaudessa (ks. kohta 6.6).
- Imeväisikäiset ja lapset (3 kk – 12 v.): Ertapenem Fresenius Kabi -annos on 15 mg/kg laskimoon kahdesti vuorokaudessa (annos ei saa ylittää 1 g/vrk) (ks. kohta 6.6).

Estohoito

Aikuiset: Elektiivisen kolorektaalisen leikkauksen jälkeen leikkausalueen infektioiden estoon suositeltu annos on 1 gramma kerta-annoksena laskimoon yksi tunti ennen leikkausviillon tekemistä.

Pediatriset potilaat

Ertapenem Fresenius Kabi -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Ertapenem Fresenius Kabi soveltuu lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden infektioiden hoitoon. Annostuksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ertapeneemin turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilailla, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseksi. Tämän vuoksi ertapeneemia ei tule antaa näille potilaille (ks. kohta 5.2). Tietoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten ja nuorten hoidosta ertapeneemillä ei ole.

Hemodialyysi

Ertapeneemin turvallisuudesta ja tehokkuudesta hemodialyysihoidossa olevilla potilailla ei ole riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseksi. Tämän vuoksi ertapeneemia ei tule antaa näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätämistä ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Ikääntyneet

Ertapenem Fresenius Kabi tulee antaa suositeltuna annoksena lukuunottamatta potilaita, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Antotapa

Anto laskimoon: Ertapenem Fresenius Kabi on annettava 30 minuutin kestoisena infuusiona.

Ertapenem Fresenius Kabi -hoito kestää tavallisesti 3–14 vrk, mutta kesto voi vaihdella infektion luonteen ja vaikeuden sekä taudinaiheuttajien mukaan. Potilaan kliinisen tilan kohennuttua voidaan hoidossa siirtyä sopivaan suun kautta annettavaan mikrobilääkkeeseen, jos sitä pidetään kliinisesti tarkoituksenmukaisena.

Ertapenem Fresenius Kabi -liuosten väri vaihtelee värittömästä vaaleankeltaiseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiryhmän mikrobilääkkeelle
- vaikea-asteinen yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea-asteinen ihoreaktio) jonkin muun tyyppiselle beetalaktaamimikrobilääkkeelle (esim. jokin penisilliini tai kefalosporiini).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Beetalaktaamihoidoa saaneilla potilailla on todettu vakavia, joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita (anafylaktisia reaktioita). Tällaiset reaktiot ovat keskimääräistä todennäköisempiä henkilöillä, joiden on todettu olevan herkkiä useille eri allergeeneille. Potilaan aikaisemmat yliherkkyysoireet penisilliineille, kefalosporiineille, muille beetalaktaameille ja muille allergeeneille on huolellisesti selvitettävä ennen ertapeneemihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Jos potilas saa allergisen reaktion ertapeneemille (ks. kohta 4.8), hoito on heti lopetettava. **Vakavat anafylaktiset reaktiot vaativat välitöntä hoitoa.**

Superinfektio

Ertapeneemin pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa valmisteelle resistenttien mikrobin liikakasvua. Potilaan tilaa tulee toistuvasti arvioida. Hoidon aikaiset superinfektiot tulee hoitaa asianmukaisesti.

Antibioottikoliitti

Ertapeneemin käytön yhteydessä on todettu antibioottikoliittia ja pseudomembranoottista koliittia, jotka voivat olla lieviä tai jopa hengenvaarallisia. Tämä diagnoosi on tärkeää ottaa huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli mikrobilääkityksen aloittamisen jälkeen. Näissä tapauksissa tulee harkita Ertapeneem Fresenius Kabi -hoidon keskeyttämistä ja spesifisen, *Clostridium difficile* -bakteerin kohdistuvan hoidon aloittamista. Suolen peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei pidä antaa.

Kouristukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat saivat ertapeneemia (1 g kerran vuorokaudessa), on raportoitu esiintyneen kouristuksia hoitajakson tai 14 vuorokauden seurantajakson aikana. Kouristuksia esiintyi yleisimmin ikääntyneillä potilailla sekä potilailla, joilla on aikaisemmin ollut keskushermoston häiriöitä (esim. aivovaurioita tai aikaisempia kouristuksia) ja/tai heikentynyt munuaisten toiminta. Samanlaisia havaintoja on tehty lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

Enkefalopatia

Enkefalopatiaa on raportoitu ertapeneemin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos epäillään ertapeneemin aiheuttamaa enkefalopatiaa (esim. lihasnykäykset, kouristuskohtaukset, muuttunut psyykinen tila tai tajunnan tason aleneminen), ertapeneemin käytön lopettamista on harkittava. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada ertapeneemin aiheuttama enkefalopatia, ja toipuminen voi kestää pitkään.

Valproiinihapon samanaikainen käyttö

Ertapeneemin ja valproiinihapon/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Suboptimaalinen altistus

Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että harvoissa tapauksissa, joissa kirurginen toimenpide kestää yli neljä tuntia, potilaat voivat altistua suboptimaalisille ertapeneemipitoisuuksille. Tämän seurauksena voi olla hoidon epäonnistumisen vaara. Siksi tällaisissa harvinaisissa tapauksissa on syytä noudattaa varovaisuutta.

Erityispotilasryhmien hoidossa huomioitavaa

Ertapeneemin käytöstä vaikeiden infektioiden hoidossa on vain vähän kokemusta. Aikuisten avohoitopneumonioita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 25 %:lla arvioitavissa olevista, ertapeneemillä hoidetuista potilaista oli vaikea tauti (määritelty pneumonian vaikeusindeksinä, PSI > III). Aikuisten akuutteja gynekologisia infektoita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 26 %:lla arvioitavissa olevista, ertapeneemillä hoidetuista potilaista oli vaikea tauti (määritelmä: lämpö ≥ 39 °C ja/tai bakteremia), 10 potilaalla oli bakteremia. Eräissä vatsaontelon sisäisiä infektoita koskevassa tutkimuksessa arvioitavissa olevista, ertapeneemillä hoidetuista aikuispotilaista 30 %:lla oli yleistynyt vatsakalvontulehdus ja 39 %:lla infektio oli jossain muualla kuin umpilisäkkeessä, kuten mahalaukussa, pohjukaissuolessa, ohutsuolessa, paksusuolessa tai sappirakossa; vain pienellä määrällä arvioitavissa

olevista potilaista APACHE II -pistemäärä oli tutkimukseen otettaessa ≥ 15 eikä tehoa näillä potilailla ole vahvistettu.

Ertapenem Fresenius Kabi -valmisteen tehokkuutta penisilliiniresistentin *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin aiheuttaman avohoitopneumonian hoidossa ei ole tutkimuksin osoitettu.

Ertapeneemin tehoa diabeetikkojen jalkainfektioiden hoidossa ei ole osoitettu niissä tapauksissa, joissa infektiin liittyy osteomyeliitti.

Ertapeneemin käytöstä alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa on suhteellisen vähän kokemusta. Tässä ikäryhmässä tulisi määrittää erityisen tarkkaan taudin aiheuttajan/aiheuttajien herkkyys ertapeneemille. Alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidosta ei ole saatavilla tutkimustietoa.

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää 137 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 6,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-glykoproteiinivälitteisen puhdistuman tai sytokromi P-450 -välitteisen lääkevalmisteiden puhdistuman estymisestä johtuvat yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä (ks. kohta 5.2).

Karbapeneemiryhmän mikrobilääkkeiden ja valproiinihapon samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu pienentyneitä valproiinihappopitoisuuksia, jotka voivat jäädä terapeuttisen alueen alapuolelle. Pienentyneet valproiinihappopitoisuudet voivat johtaa riittämättömään epileptisten kohtausten hallintaan, minkä vuoksi ertapeneemin ja valproiinihapon/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella. Hoitoa vaihtoehtoisilla mikrobilääkkeillä tai antikonvulsivisilla aineilla tulisi harkita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Ertapeneemia ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty ole suurempi kuin siitä sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara.

Imetys

Ertapeneemi erittyy äidinmaitoon. Koska lapsen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuus on olemassa, äidin ei pidä imettää lasta ertapeneemihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Ertapeneemin vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu riittävästi hyvin kontrolloiduissa tutkimuksissa. Prekliiniset tutkimukset eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin suoriin tai epäsuoriin haitallisiin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Ertapenem Fresenius Kabi saattaa vaikuttaa potilaiden ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulisi kertoa, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu Ertapenem Fresenius Kabi -valmisteen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuiset

Kliinisissä tutkimuksissa ertapeneemihoitoa annettiin yli 2 200 potilaalle, joista yli 2 150:llä ertapeneemiannos oli 1 g. Haittavaikutuksia (ts. jotka tutkija arvioi mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeestä johtuviksi) raportoitiin noin 20 %:lla ertapeneemihoitoa saaneista potilaista. Hoito lopetettiin 1,3 %:lla potilaista haittavaikutusten vuoksi. Lisäksi kliinisessä tutkimuksessa 476 potilasta sai 1 gramman suuruisen kerta-annoksen ertapeneemia ennen leikkausta kolorektaalikirurgisen toimenpiteen jälkeen esiintyvän leikkausalueen infektiota estoon.

Ainoastaan ertapeneemihoitoa saaneilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen 14 vuorokauden seurannan aikana olivat ripuli (4,8 %), infuusiolaskimon komplikaatiot (4,5 %) ja pahoinvointi (2,8 %). Ainoastaan ertapeneemihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin todetut poikkeavuudet laboratorioarvoissa ja niiden ilmaantuvuudet hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen 14 vuorokauden seurannan aikana olivat ALAT-arvon nousu (4,6 %), ASAT-arvon nousu (4,6 %), AFOS-arvon nousu (3,8 %) ja trombosyyttien lukumäärän lisääntyminen (3,0 %).

Pediatriset potilaat (3 kk – 17 v.)

Kliinisissä tutkimuksissa ertapeneemia sai 384 potilasta. Turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuispotilailla. Haittavaikutuksia (ts. jotka tutkija arvioi mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti lääkkeestä johtuviksi) raportoitiin noin 20,8 %:lla ertapeneemia saaneista potilaista.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 0,5 % potilaista.

Ainoastaan ertapeneemihoitoa saaneilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen 14 vuorokauden seurannan aikana olivat ripuli (5,2 %) ja infuusiokohdan kipu (6,1 %).

Ainoastaan ertapeneemihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin todetut poikkeavuudet laboratorioarvoissa ja niiden ilmaantuvuudet hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen 14 vuorokauden seurannan aikana olivat neutrofiilien määrän väheneminen (3,0 %), ALAT-arvon nousu (2,9 %) ja ASAT-arvon nousu (2,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Ainoastaan ertapeneemihoitoa saaneilla potilailla todettiin seuraavia haittavaikutuksia hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen 14 vuorokauden seurannan aikana:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	<i>18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset</i>	<i>Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)</i>
Infektiot	<i>Melko harvinainen:</i> Sammas, kandidiaasi, sieni-infektio, pseudomembranoottinen suolitulehdus, emätintulehdus <i>Harvinainen:</i> Pneumonia, dermatomykoosi, leikkaushaavan infektio, virtsatieinfektio	

	18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset	Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)
Veri ja imukudos	<i>Harvinainen:</i> Neutropenia, trombositopenia	
Immuunijärjestelmä	<i>Harvinainen:</i> Allergia <i>Tuntematon:</i> Anafylaksia, mukaan lukien anafylaksiaa muistuttavat reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen: Anoreksia Harvinainen: Hypoglykemia	
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen:</i> Unettomuus, sekavuus <i>Harvinainen:</i> Levottomuus, ahdistuneisuus, masentuneisuus <i>Tuntematon:</i> Mielentilan muutokset (mukaan lukien aggressio, sekavuustila, desorientaatio, psyykkisen tilan muutokset)	<i>Tuntematon:</i> Mielentilan muutokset (mukaan lukien aggressio)
Hermosto	<i>Yleinen:</i> Päänsärky <i>Melko harvinainen:</i> Heitehuimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt, kouristukset (ks. kohta 4.4) <i>Harvinainen:</i> Vapina, pyörtyminen <i>Tuntematon:</i> Hallusinaatiot, alentunut tajunnantaso, dyskinesia, myoklonus, kävelyhäiriö, enkefalopatia (ks. kohta 4.4)	<i>Melko harvinainen:</i> Päänsärky <i>Tuntematon:</i> Hallusinaatiot
Silmät	<i>Harvinainen:</i> Kovakalvon häiriö	
Sydän	<i>Melko harvinainen:</i> Sinusbradykardia <i>Harvinainen:</i> Rytmihäiriö, takykardia	
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i> Infuusiolaskimon komplikaatio, flebiitti/tromboflebiitti <i>Melko harvinainen:</i> Verenpaineen lasku <i>Harvinainen:</i> Verenvuoto, verenpaineen nousu	<i>Melko harvinainen:</i> Punastelu/kuumotus, verenpaineen nousu
Hengityselimet, rintakehä ja	<i>Melko harvinainen:</i>	

	18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset	Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)
välikarsina	Hengenahdistus, nielun ärsytys <i>Harvinainen:</i> Nenän tukkoisuus, yskä, nenäverenvuoto, rahinat/rohinat, vinkuminen	
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen:</i> Ripuli, pahoinvointi, oksentelu <i>Melko harvinainen:</i> Ummetus, happamat röyhtäykset, suun kuivuminen, dyspepsia, vatsakipu <i>Harvinainen:</i> Dysfagia, ulosteenpidätyskyvyn heikkeneminen, lantion peritoniitti <i>Tuntematon:</i> Hampaiden värjäytyminen	<i>Yleinen:</i> Ripuli <i>Melko harvinainen:</i> Ulosteen värjäytyminen, meleena
Maksa ja sappi	<i>Harvinainen:</i> Sappirakkotulehdus, keltaisuus, maksan toimintahäiriö	
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen:</i> Ihottuma, kutina <i>Melko harvinainen:</i> Punoitus, nokkosihottuma <i>Harvinainen:</i> Dermatiitti, kesiminen, yliherkkyysvaskuliitti <i>Tuntematon:</i> Äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)	<i>Yleinen:</i> Vaippaihottuma <i>Melko harvinainen:</i> Punoitus, ihottuma, petekiat
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Harvinainen:</i> Lihaskouristukset, hartiasärky <i>Tuntematon:</i> Lihasheikkous	
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Harvinainen:</i> Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	<i>Harvinainen:</i> Keskenmeno	
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Harvinainen:</i> Sukuelinten verenvuoto	

	18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset	Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><i>Melko harvinainen:</i> Ekstravasaatio, voimattomuus/uupumus, kuume, edeema/turvotus, rintakipu</p> <p><i>Harvinainen:</i> Injektiokohdan kovettuma, huonovointisuus</p>	<p><i>Yleinen:</i> Infuusiokohdan kipu</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Infuusiokohdan polttelu, kutina ja punoitus, injektiokohdan punoitus, infuusiokohdan kuumotus</p>
Tutkimukset		
Kemia	<p><i>Yleinen:</i> ALAT-, ASAT- ja AFOS-arvojen nousu</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Seerumin kokonaisbilirubiinin, konjugoituneen bilirubiinin ja konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden, seerumin kreatiinipitoisuuden, seerumin ureapitoisuuden ja seerumin glukoosipitoisuuden nousu</p> <p><i>Harvinainen:</i> Seerumin bikarbonaatti-, seerumin kreatiniini- ja seerumin kaliumpitoisuuden lasku; seerumin LDH-, fosfori- ja kaliumpitoisuuden nousu</p>	<p><i>Yleinen:</i> ALAT- ja ASAT-arvojen nousu</p>
Hematologia	<p><i>Yleinen:</i> Trombosyyttien lukumäärän lisääntyminen</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Valkosolujen, trombosyyttien ja liuskatumaisten neutrofiilien lukumäärän väheneminen, veren hematokriitin ja hemoglobiinipitoisuuden lasku, eosinofiilien, liuskatumaisten neutrofiilien ja valkosolujen lukumäärän lisääntyminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, protrombiiniajan piteneminen</p> <p><i>Harvinainen:</i> Lymfosyyttien väheneminen; sauvatumaisten neutrofiilien, lymfosyyttien, metamyelosyyttien, monosyyttien, myelosyyttien määrän lisääntyminen; atyyppiset lymfosyytit</p>	<p><i>Yleinen:</i> Neutrofiilien lukumäärän väheneminen</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Trombosyyttien lukumäärän lisääntyminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, protrombiiniajan piteneminen, hemoglobiinipitoisuuden lasku</p>
Virtsan perustutkimus	<p><i>Melko harvinainen:</i> Virtsan bakteerimäärän, virtsan</p>	

	<i>18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset</i>	<i>Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)</i>
	valkosolumäärän, virtsan epiteelisolumäärän ja virtsan punasolumäärän nousu, hiivasolujen esiintyminen virtsassa <i>Harvinainen:</i> Urobilinogeenipitoisuuden nousu	
Muut tutkimukset	<i>Melko harvinainen:</i> <i>Clostridium difficile</i> -toksiinikoe positiivinen	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ertapeneemin yliannostuksen hoidosta ei ole erityistietoja. Ertapeneemin yliannostus on epätodennäköistä. Päivittäisen 3 g suuruisen ertapeneemiannoksen antaminen laskimoon kahdeksan vuorokauden ajan ei aiheuttanut merkityksellisiä myrkytysoireita terveille aikuisille. Kliinisissä tutkimuksissa valmistetta annettiin epähuomiossa enimmillään 3 g/vrk aikuisille, mistä ei aiheutunut kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia. Kun kliinisissä tutkimuksissa annettiin lapsille 40 mg/kg (enimmillään 2 g) ertapeneemia kerta-annoksena laskimoon, ei myrkytysoireita todettu.

Yliannostustapauksissa Ertapenem Fresenius Kabi -hoito tulee kuitenkin keskeyttää, ja potilaalle tulee antaa oireenmukaista hoitoa, kunnes annos poistuu munuaisten kautta.

Ertapeneemi poistuu jossakin määrin verestä hemodialyysissä (ks. kohta 5.2). Hemodialyysin käytöstä yliannostuksen hoidossa ei kuitenkaan ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH03.

Vaikutusmekanismi

Ertapeneemi estää bakteerin soluseinämän synteessin kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (penicillin binding protein, PBP). *Escherichia coli* -bakteerissa sillä on suurin affiniteetti PBP-proteiineihin 2 ja 3.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kuten muillakin beetalaktaamirakenteisilla mikrobilääkkeillä ertapeneemilla tehdyissä prekliinisissä farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevissa tutkimuksissa on osoitettu, että aika jonka kuluessa ertapeneemin pitoisuus plasmassa ylittää taudinaiheuttajan MIC-raja-arvon, korreloi parhaiten sen tehon kanssa.

Resistenssin mekanismi

Euroopassa tehdyissä kartoituksissa resistenssin ilmeneminen oli harvinaista bakteerilajeilla, joita pidetään herkkinä ertapeneemille. Ertapeneemille resistenteistä kannoista osa, ei kuitenkaan kaikki, oli resistenttejä myös muille karbapeneemeille. Ertapeneemi kestää useimpien beetalaktamaasien kuten penisilliinaasien, kefalosporinaasien ja laajakirjoisten beetalaktamaasien hydrolyyttistä vaikutusta. Se ei kuitenkaan kestä metallo-beetalaktamaasien vaikutusta.

Metisilliiniresistentit stafylokokit ja enterokokit ovat resistenttejä ertapeneemille, mikä johtuu penisilliiniä sitovien proteiinien heikentyneestä kyvystä sitoa ertapeneemia; *P. aeruginosa* ja muut non-fermentatiiviset bakteerit ovat yleensä resistenttejä, mikä johtuu todennäköisesti solujen vähäisestä läpäisevyydestä ja ertapeneemin aktiivisesta ulosvirtauksesta.

Resistenssin ilmeneminen on melko harvinaista *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereilla ja ertapeneemi on yleensä aktiivinen laajaspektrisiä beetalaktamaaseja (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) tuottavissa kannoissa. Resistenssiä voidaan kuitenkin havaita, kun solussa on laajaspektrisiä tai muita potenteja (esim. AmpC-tyypin) beetalaktamaaseja ja samanaikaisesti ertapeneemin ulosvirtaus on lisääntynyt tai bakteerisolun läpäisevyys heikentynyt joko yhden tai useamman ulkomembraanin poriihuokosen häviämisen vuoksi. Resistenssi voi syntyä myös sellaisten beetalaktamaasien kehittyessä, joiden karbapeneemejä hydrolysoiva aktiivisuus on huomattava (esim. IMP- ja VIM-metallo-beetalaktamaasit tai KPC-tyypin beetalaktamaasit), vaikkakin tämä on harvinaista.

Ertapeneemi poikkeaa vaikutusmekanismiltaan muista mikrobilääkeryhmistä kuten kinoloneista, aminoglykosideista, makrolideista ja tetrasyklimeistä. Siten ertapeneemin ja näiden lääkeaineiden välillä ei ole yhteiseen vaikutuskohteeseen perustuvaa ristiresistenssiä. Mikäli mikro-organismien resistenssi lääkkeelle perustuu sisäänvirtauksen estoon ja/tai voimistuneeseen ulosvirtaukseen, saattaa kyseinen mikro-organismi olla resistentti useammalle eri mikrobilääketyypille.

Raja-arvot

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MIC-raja-arvot (versio 10.0, voimassa 1.1.2020 alkaen) ovat seuraavat:

Mikrobi	Herkkä (S) (mg/l) S ≤	Resistentti (R) (mg/l) R >
Enterobakteerit	0,5	0,5
Stafylokokit	Huom. ¹	Huom. ¹
Streptokokkiryhvät A, B, C ja G	Huom. ²	Huom. ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	0,5	0,5

Grampositiiviset anaerobit	0,5	0,5
Gramnegatiiviset anaerobit	0,5	0,5
Lajista riippumattomat raja-arvot	0,5	0,5

Huom.¹: Stafylokokkien karbapeneemiherkkyys on päätelty niiden kefoksitiiniherkkyyden perusteella.

Huom.²: Streptokokkiryhmien A, B, C ja G karbapeneemiherkkyys on päätelty niiden bentsyylipenisilliiniherkkyyden perusteella.

³: Ei-herkät isolaatit ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaiset isolaatit on tunnistettava ja niiden mikrobilääkeherkkyyttä koskeva testitulokset on varmistettava, ja isolaatti on lähetettävä viitelaboratorioon.

Hoidon toteutuksessa on otettava huomioon myös mahdolliset paikalliset MIC-raja-arvot.

Mikrobiologinen herkkyyskirjo

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella eri lajeilla maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisten resistenssitietojen käyttäminen on suotavaa erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Euroopan Unionin alueella on ilmoitettu karbapeneemiresistenttien mikrobin aiheuttamia paikallisia infektioryvästymiä. Seuraava taulukko on vain likimääräinen ohjeisto siitä, millä todennäköisyydellä kukin mikrobi on herkkä tai resistentti ertapeneemille.

<i>Yleisesti herkät lajit:</i>
Grampositiiviset aerobit: Metisilliiniherkät stafylokokit (mukaan lukien <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Gramnegatiiviset aerobit: <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>
Anaerobit: <i>Clostridium</i> -lajit (<i>C. difficile</i> -lajia lukuun ottamatta)* <i>Eubacterium</i> -lajit* <i>Fusobacterium</i> -lajit* <i>Peptostreptococcus</i> -lajit* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> -lajit*
<i>Lajit, joille hankittu resistenssi voi olla ongelma:</i>
Grampositiiviset aerobit: Metisilliiniresistentit stafylokokit + #
Anaerobit: <i>Bacteroides fragilis</i> ja <i>B. fragilis</i> -ryhmän lajit*
<i>Syynnäisesti resistentit organismit:</i>
Grampositiiviset aerobit: <i>Corynebacterium jeikeium</i>

Enterokokit, mukaan lukien <i>Enterococcus faecalis</i> ja <i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegatiiviset aerobit: <i>Aeromonas</i> -lajit <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobit: <i>Lactobacillus</i> -lajit
Muut: <i>Chlamydia</i> -lajit <i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Rickettsia</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit

* Aktiivisuus on osoitettu tyydyttävästi kliinisissä tutkimuksissa.

† Ertapeneemin tehokkuutta penisilliiniresistentin *Streptococcus pneumoniae* aiheuttaman avohoitopneumonian hoidossa ei ole osoitettu.

+ Hankitun resistenssin esiintymistiheys joissakin jäsenvaltioissa > 50 %

Metisilliiniresistentit stafylokokit (mukaan lukien MRSA) ovat aina resistenttejä beetalaktaameille.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Tehokkuus lapsille tehdyissä tutkimuksissa

Ertapeneemia arvioitiin lapsille tehdyissä, ensisijaisesti turvallisuutta ja toissijaisesti tehoa koskevissa randomoiduissa, vertailevissa monikeskustutkimuksissa, joihin osallistui 3 kuukauden – 17 vuoden ikäisiä lapsipotilaita.

Niiden potilaiden suhteellinen osuus, joilla kliininen vaste oli suotuisa hoidon jälkeisellä käynnillä MITT-potilasryhmässä, on lueteltu alla:

Sairausluokka†	Ikäluokka	Ertapeneemi		Keftriaksoni	
		n/m	%	n/m	%
Avohoitopneumonia	3–23 kuukautta	31/35	88,6	13/13	100,0
	2–12 vuotta	55/57	96,5	16/17	94,1
	13–17 vuotta	3/3	100,0	3/3	100,0
Sairausluokka	Ikäluokka	Ertapeneemi		Tikarsilliini/klavulaani-happo	
		n/m	%	n/m	%
Intra-abdominaaliset infektiot	2–12 vuotta	28/34	82,4	7/9	77,8
	13–17 vuotta	15/16	93,8	4/6	66,7
Akuutit lantion alueen tulehdukset	13–17 vuotta	25/25	100,0	8/8	100,0

† Mukaan lukien 9 potilasta ertapeneemiryhmässä (7 avohoitopneumoniaa, 2 intra-abdominaalista infektiota), 2 potilasta keftriaksoniryhmässä (2 avohoitopneumoniaa) ja 1 potilas, jolla intra-abdominaalinen infektio tikarsilliini/klavulaanihapporyhmässä, joilla oli sekundaarinen bakteremia tutkimuksen alkaessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Pitoisuus plasmassa

Kun ertapeneemia (1 g) annettiin terveille nuorille aikuisille (25–45-vuotiaille) yhtenä 30 minuutin infuusiona laskimoon, olivat plasman keskimääräiset ertapeneemipitoisuudet 155 mikrog/ml (C_{max})

0,5 tunnin kuluttua annoksesta (infuusion päätyttyä), 9 mikrog/ml 12 tunnin kuluttua annoksesta ja 1 mikrog/ml 24 tunnin kuluttua annoksesta.

Plasman ertapeneemipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC-arvo) kasvaa lähes annosvasteisesti annosvälillä 0,5–2 g aikuisilla.

Ertapeneemi ei kerry aikuisten elimistöön, kun sitä annetaan toistuvasti 0,5–2 g/vrk laskimoon.

Kun ertapeneemia (15 mg/kg; annos enimmillään 1 g) annettiin 3–23 kuukauden ikäisille lapsille yhtenä 30 minuutin infuusiona laskimoon, olivat plasman keskimääräiset ertapeneemipitoisuudet 103,8 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 tunnin kuluttua annoksesta (infuusion päätyttyä), 13,5 mikrog/ml 6 tunnin kuluttua annoksesta ja 2,5 mikrog/ml 12 tunnin kuluttua annoksesta.

Kun ertapeneemia (15 mg/kg; annos enimmillään 1 g) annettiin 2–12-vuotiaille lapsille yhtenä 30 minuutin infuusiona laskimoon, olivat plasman keskimääräiset ertapeneemipitoisuudet 113,2 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 tunnin kuluttua annoksesta (infuusion päätyttyä), 12,8 mikrog/ml 6 tunnin kuluttua annoksesta ja 3,0 mikrog/ml 12 tunnin kuluttua annoksesta.

Kun ertapeneemia (20 mg/kg; annos enimmillään 1 g) annettiin 13–17-vuotiaille lapsille yhtenä 30 minuutin infuusiona laskimoon, olivat plasman keskimääräiset ertapeneemipitoisuudet 170,4 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 tunnin kuluttua annoksesta (infuusion päätyttyä), 7,0 mikrog/ml 12 tunnin kuluttua annoksesta ja 1,1 mikrog/ml 24 tunnin kuluttua annoksesta.

Kun kolmelle 13–17-vuotiaalle annettiin 1 g ertapeneemia laskimoon yhtenä 30 minuutin infuusiona, plasman keskimääräiset ertapeneemipitoisuudet olivat 155,9 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 tunnin kuluttua annoksesta (infuusion päätyttyä) ja 6,2 mikrog/ml 12 tunnin kuluttua annoksesta.

Jakautuminen

Ertapeneemi sitoutuu suuressa määrin ihmisen plasmaproteiineihin. Terveillä nuorilla aikuisilla (25–45-vuotiailla) ertapeneemin sitoutuminen proteiineihin vähenee plasman ertapeneemipitoisuuden suurentuessa: pitoisuuden ollessa noin < 50 mikrog/ml sitoutuneena on noin 95 %, kun taas pitoisuuden ollessa noin 155 mikrog/ml (keskimääräinen pitoisuus laskimoinfuusion lopussa annoksen ollessa 1 g laskimoon) sitoutuneena on noin 92 %.

Aikuisilla ertapeneemin jakaantumistilavuus (V_{dss}) on noin 8 litraa (0,11 l/kg). Lapsipotilailla jakaantumistilavuus oli noin 0,2 l/kg (ikä: 3 kk – 12 v.) ja noin 0,16 l/kg (ikä: 13–17 v.).

Aikuisilla ihorakkulanesteen ertapeneemipitoisuuden AUC-arvon ja plasman ertapeneemipitoisuuden AUC-arvon suhde oli 0,61 kolmannen hoitovuorokauden aikana kaikkina näytteenottoaikoina, kun ertapeneemia annettiin laskimoon 1 gramman vuorokausiannoksena.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että ertapeneemin vaikutus voimakkaasti proteiiniin sitoutuvien lääkevalmisteiden (varfariini, etinyyliestradioli ja noretisteroni) proteiiniin sitoutumiseen plasmassa on pieni. 1 g:n annoksen jälkeen muutos sitoutumisessa oli < 12 % ertapeneemin pitoisuuden plasmassa ollessa suurimmillaan. *In vivo* probenesidi (500 mg 6 tunnin välein) vähensi ertapeneemin sitoutumista plasmassa infuusion päättyessä noin 91 %:sta 87 %:iin tutkittavilla, jotka saivat 1 g:n kerta-annoksen laskimoon. Tämän muutoksen vaikutusten odotetaan olevan ohimeneviä. Kliinisesti merkitsevä yhteisvaikutus, jossa ertapeneemi syrjäyttää jonkin muun lääkevalmisteen tai jokin muu lääkevalmiste syrjäyttää ertapeneemin, on epätodennäköinen.

In vitro tehtyjen tutkimusten mukaan ertapeneemi ei estä digoksiinin eikä vinblastiinin P-glykoproteiinivälitteistä kuljetusta, eikä ertapeneemi toimi P-glykoproteiinivälitteisen kuljetuksen substraattina.

Biotransformaatio

Kun terveille nuorille aikuisille (23–49-vuotiaille) infusoidaan laskimoon 1 g radioaktiivisesti leimattua ertapeneemia, plasmassa todettu radioaktiivisuus koostuu pääasiassa (94 %) ertapeneemista. Ertapeneemin päämetaboliitti on dehydropeptidaasi I -välitteisessä beetalaktaamirenkaan avaavassa hydrolyysissa muodostuva johdannainen.

Ihmisen maksan mikrosomifraktiossa *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan ertapeneemi ei estä kuuden tärkeimmän CYP-isoentsyymien (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) välittämää metaboliaa.

Eliminaatio

Kun terveille nuorille aikuisille (23–49-vuotiaille) annetaan laskimoon 1 g radioaktiivisesti leimattua ertapeneemia, noin 80 % radioaktiivisuudesta päätyy virtsaan ja 10 % ulosteisiin. Virtsaan erittyneestä 80 %:sta noin 38 % koostuu muuttumattomasta ertapeneemista ja noin 37 % beetalaktaamirenkaan avautumisesta syntyvästä metaboliitista.

Kun terveille nuorille aikuisille (18–49-vuotiaille) ja 13–17-vuotiaille nuorille annetaan laskimoon 1 g ertapeneemia, sen puoliintumisaikan keskiarvo plasmassa on noin 4 h. Lapsilla (3 kk – 12 v.) keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 2,5 h. Virtsan ertapeneemipitoisuus on keskimäärin yli 984 mikrog/ml 0–2 h lääkkeen annostelun jälkeen ja yli 52 mikrog/ml 12–24 h lääkkeen annostelun jälkeen.

Erityiset potilasryhmät

Sukupuoli

Plasman ertapeneemipitoisuus on samaa luokkaa miehillä ja naisilla.

Ikääntyneet henkilöt

Plasman ertapeneemipitoisuudet ovat terveillä ikääntyneillä aikuisilla (≥ 65 vuotta) hieman suuremmat kuin nuorilla aikuisilla (< 65 vuotta) laskimoon annetun 1 gramman (noin 39 %) ja 2 gramman annoksen jälkeen (noin 22 %). Annostuksen säätäminen ei ole tarpeen ikääntyneillä potilailla, jos he eivät sairasta vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa.

Pediatriset potilaat

Annettaessa 1 g ertapeneemia kerran päivässä laskimoon sen keskimääräiset pitoisuudet plasmassa ovat 13–17-vuotiailla lapsipotilailla ja aikuisilla samankaltaiset.

Kun ertapeneemia annettiin 20 mg/kg (enimmillään 1 g), farmakokineettiset muuttujat olivat 13–17-vuotiailla potilailla yleensä samankaltaiset kuin terveillä nuorilla aikuisilla todetut. Jotta farmakokinetiikkaa voitiin arvioida, olettaen että kaikki tämän ikäryhmän potilaat saivat 1 g:n annoksen, ekstrapoloitiin tuloksia laskettaessa annokseksi 1 g olettaen ertapeneemin farmakokinetiikan olevan lineaarinen. Tuloksia verrattaessa huomattiin, että farmakokinetiikka on 13–17-vuotiailla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla, kun ertapeneemia annettiin 1 g kerran vuorokaudessa. AUC-arvojen suhde (13–17-vuotiaat/aikuiset) oli 0,99, infuusion loputtua mitattujen ertapeneemipitoisuuksien suhde 1,20 ja annostusvälin keskivaiheilla mitattujen pitoisuuksien suhde 0,84.

Annostusvälin keskivaiheilla mitatut ertapeneemin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaiset, kun ertapeneemia annettiin 15 mg/kg kerta-annoksena laskimoon lapsille (ikä: 3 kk – 12 v.) ja kun 1 g ertapeneemia annettiin kerran vuorokaudessa aikuisille laskimoon (ks. Pitoisuus plasmassa). Ertapeneemin plasmapuhdistuma (ml/min/kg) on lapsilla (ikä: 3 kk – 12 v.) noin kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla. Annoksena 15 mg/kg ertapeneemin AUC-arvo ja pitoisuudet plasmassa annostusasteikon keskivaiheilla olivat samankaltaiset lapsilla (ikä: 3 kk – 12 v.) kuin nuorilla terveillä aikuisilla, jotka saivat 1 g ertapeneemia laskimoon.

Maksan vajaatoiminta

Ertapeneemin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty. Koska ertapeneemi metaboloituu vain vähäisessä määrin maksassa, maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan sen farmakokinetiikkaan. Annostuksen säätämistä ei siten suositella maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun laskimoon annetaan 1 gramman kerta-annos ertapeneemia, ertapeneemin kokonaispitoisuuden (sitoutunut + vapaa ertapeneemi) ja sitoutumattoman ertapeneemin AUC-arvo on samaa luokkaa lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 60–90 ml/min/1,73 m²) sairastavilla aikuispotilailla ja terveillä koehenkilöillä (ikä 25–82 vuotta). Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 31–59 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla ertapeneemin kokonaispitoisuuden AUC-arvo on noin 1,5-kertainen ja sitoutumattoman ertapeneemin AUC-arvo on noin 1,8-kertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 5–30 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla ertapeneemin kokonaispitoisuuden AUC-arvo on noin 2,6-kertainen ja sitoutumattoman ertapeneemin AUC-arvo noin 3,4-kertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Hemodialyysia tarvitsevilla potilailla ertapeneemin kokonaispitoisuuden AUC-arvo on noin 2,9-kertainen ja sitoutumattoman ertapeneemin AUC-arvo 6,0-kertainen dialyysikertojen välillä terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Välittömästi ennen hemodialyysia laskimoon annetusta 1 gramman kerta-annoksesta noin 30 % siirtyy dialyysinesteeseen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoidosta ertapeneemillä ei ole tietoja.

Ertapeneemin turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilaissa, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta, ja potilaissa, jotka tarvitsevat hemodialyysia, ei ole riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseksi. Siksi ertapeneemia ei tule antaa näille potilaille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suuria ertapeneemiannoksia saaneilla rotilla neutrofiilien lukumäärä väheni, mitä ei kuitenkaan pidetty merkittävänä lääkkeen turvallisuuden kannalta.

Ertapeneemin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäkestoisissa eläintutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti (E 500).

Natriumhydroksidi (E 524) pH:n säätämiseksi arvoon 7,5.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Älä käytä glukoosia sisältäviä liuottimia tai infuusionesteitä ertapeneemin liuottamiseen tai annosteluun.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Liuottamisen jälkeen: Liuos tulee laimentaa heti.

Laimentamisen jälkeen: Laimennettu liuos (ertapeneemipitoisuus noin 20 mg/ml) säilyttää kemialliset ja fysikaaliset ominaisuutensa kuuden tunnin ajan huoneenlämmössä (25 °C) ja 24 tunnin ajan jääkaapissa (2–8 °C). Liuos tulee käyttää neljän tunnin kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen. Ertapenem Fresenius Kabi -liuos ei saa jäättyä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei liuottaminen / laimennus ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas, väritön, tyyppin I lasia oleva 20 ml:n injektiopullo, jossa on klorobutyylitulppa ja alumiininen repäisysinetti.

Saatavilla 10 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohje

Kertakäyttöinen.

Liuotettu valmiste tulee laimentaa 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella heti liuottamisen jälkeen.

Laskimonsisäisen antotavan valmistelu

Ertapenem Fresenius Kabi on liuotettava ja edelleen laimennettava ennen käyttöä.

Aikuiset ja nuoret (13–17 v.)

Liuottaminen

Liuota Ertapenem Fresenius Kabi 1 g -injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektioneiteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta, jolloin liuoksen vahvuudeksi tulee noin 100 mg/ml. Ravista hyvin, jotta aine liukenee. (Ks. kohta 6.4.)

Laimentaminen

50 ml:n infuusionestepussi: 1 gramman annosta varten siirrä injektiopullon liuotettu sisältö välittömästi 50 ml:n infuusionestepussissa olevaan 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridiliuokseen; tai

50 ml:n injektiopullo: 1 gramman annosta varten ota 10 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta pois 50 ml:n injektiopullosta ja hävitä se. Siirrä Ertapenem Fresenius Kabi 1 g

-injektiopullon liuotettu sisältö 50 ml:n injektiopullossa olevaan 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridiliuokseen.

Infusointi

Infusoi annos 30 minuutin kuluessa.

Lapset (3 kk – 12 v.)

Liuottaminen

Liuita Ertapenem Fresenius Kabi 1 g -injektiopullon sisältö 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta, jolloin liuoksen vahvuudeksi tulee noin 100 mg/ml. Ravista hyvin, jotta aine liukenee. (Ks. kohta 6.4.)

Laimentaminen

Infuusionestepussi: Siirrä annosta 15 mg/painokilo (annos enintään 1 g/vrk) vastaava määrä infuusionestepussissa olevaan 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridiliuokseen niin, että liuoksen lopullinen vahvuus on korkeintaan 20 mg/ml; tai

Injektiopullo: Siirrä annosta 15 mg/painokilo (annos enintään 1 g/vrk) vastaava määrä injektiopullossa olevaan 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridiliuokseen niin, että liuoksen lopullinen vahvuus on korkeintaan 20 mg/ml.

Infusointi

Infusoi annos 30 minuutin kuluessa.

Ertapenem Fresenius Kabi -valmisteen on osoitettu olevan yhteensopiva natriumhepariinia ja kaliumkloridia sisältävien infuusionesteiden kanssa.

Liuotettu valmiste tulee tarkastaa näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen potilaalle antamista, jos se pakkauksen laadun huomioon ottaen on mahdollista. Ertapenem Fresenius Kabi -liuokset ovat värittömiä tai kellertäviä. Värin vaihtelu tällä välillä ei vaikuta valmisteen tehoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
S-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33989

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.8.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ertapenem Fresenius Kabi 1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller ertapenemnatrium motsvarande 1,0 g ertapenem.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller cirka 6,0 mEq natrium (cirka 137 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling

Ertapenem Fresenius Kabi är avsett för pediatrika patienter (i åldern 3 månader till 17 år) och vuxna vid behandling av följande infektioner orsakade av bakterier känsliga eller med största sannolikhet känsliga för ertapenem och när parenteral behandling krävs (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- intraabdominella infektioner
- samhällsförvärd pneumoni
- akuta gynekologiska infektioner
- fotinfektioner i hud och mjukdelar hos diabetiker (se avsnitt 4.4).

Profylax

I samband med planerad kolorektalkirurgi hos vuxna är Ertapenem Fresenius Kabi indicerat som profylax mot infektioner i operationsområdet (se avsnitt 4.4).

Hänsyn till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling

- Vuxna och ungdomar (13 till 17 års ålder): Dosen av Ertapenem Fresenius Kabi är 1 gram (g) som ges intravenöst en gång dagligen (se avsnitt 6.6).
- Spädbarn och barn (3 månader till 12 års ålder): Dosen av Ertapenem Fresenius Kabi är 15 mg/kg som ges intravenöst två gånger dagligen (maximalt 1 g/dygn) (se avsnitt 6.6).

Förebyggande

Vuxna: För att förhindra infektioner i operationsområdet efter planerad kolorektalkirurgi är den rekommenderade dosen 1 g given som en intravenös engångsdos en timme före det kirurgiska ingreppet påbörjas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ertapenem Fresenius Kabi för barn under 3 månaders ålder har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Ertapenem Fresenius Kabi kan användas för behandling av infektioner hos vuxna patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance > 30 ml/min/1,73 m² är ingen dosjustering nödvändig. Det finns otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av ertapenem hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion för att stödja en doseringsrekommendation. Därför ska ertapenem inte användas till dessa patienter (se avsnitt 5.2). Det finns inga data från behandling med ertapenem av barn och ungdomar med nedsatt njurfunktion.

Hemodialys

Det finns otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av ertapenem hos patienter som genomgår hemodialys för att stödja en doseringsrekommendation. Därför ska ertapenem inte ges till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Den rekommenderade dosen av Ertapenem Fresenius Kabi ska ges, förutom vid fall av svårt nedsatt njurfunktion (se Nedsatt njurfunktion).

Administreringssätt

Intravenös administrering: Ertapenem Fresenius Kabi ska ges som infusion under en 30-minutersperiod.

Den vanliga behandlingstiden med Ertapenem Fresenius Kabi är 3 till 14 dagar, men kan variera med avseende på infektionens karaktär och svårighetsgrad samt vilken typ av patogener som orsakat den. När det är kliniskt befogat kan ett terapibyte till ett peroralt antibakteriellt läkemedel göras om klinisk förbättring observerats.

Färgen på Ertapenem Fresenius Kabi-lösningen varierar från färglös till ljusgul.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot något annat antibiotikum av karbapenemtyp.
- Allvarlig överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (t ex penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) har rapporterats hos patienter behandlade med betalaktam. Dessa reaktioner uppträder troligtvis främst hos patienter med känslighet för multipla allergener i anamnesen. Innan behandling med ertapenem påbörjas, bör en noggrann utredning om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner, andra betalaktamer och andra allergener utföras (se avsnitt 4.3). Om en allergisk reaktion mot ertapenem uppträder (se avsnitt 4.8) ska behandlingen avbrytas omgående. **Allvarliga anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar akutbehandling.**

Superinfektion

Förlängd behandling med ertapenem kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer. Upprepad utvärdering av patientens tillstånd är nödvändigt. Om en superinfektion uppkommer under behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

Antibiotikaassocierad kolit

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med ertapenem och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter med diarré efter behandling med antibakteriella medel. Utsättande av behandling med Ertapenem Fresenius Kabi och administrering av speciell behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken bör inte ges.

Kramper

Kramper har rapporterats vid kliniska studier hos vuxna patienter som behandlats med ertapenem (1 g en gång dagligen) under behandlingsperioden eller under uppföljningsperioden på 14 dagar. Kramper uppträdde oftast hos äldre patienter och hos de med pågående sjukdomar i centrala nervsystemet (t ex hjärnlesion eller sjukdomshistoria med kramper) och/eller nedsatt njurfunktion. Liknande observationer har gjorts efter marknadsföring.

Encefalopati

Encefalopati har rapporterats vid användning av ertapenem (se avsnitt 4.8). Om ertapenem-inducerad encefalopati misstänks (t.ex. myokloni, krampanfall, förändrad mental status och sänkt medvetandegrad) bör utsättning av ertapenem övervägas. Patienter med nedsatt njurfunktion löper högre risk för ertapenem-inducerad encefalopati och det kan ta lång tid innan symtomen går över.

Samtidig användning med valproinsyra

Samtidig användning av ertapenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Suboptimal exponering

I de få fall ett kirurgiskt ingrepp varar längre än 4 timmar kan det, baserat på tillgängliga data, inte uteslutas att patienter kan utsättas för suboptimala koncentrationer av ertapenem och därmed riskera ett möjligt behandlingsmisslyckande. Vid sådana ovanliga fall ska försiktighet iakttas.

Överväganden vid användning hos särskilda patientgrupper

Erfarenhet av ertapenem vid behandling av svåra infektioner är begränsad. I kliniska studier avseende behandling av samhällsförvärd lunginflammation hos vuxna, var 25 % av de utvärderingsbara patienterna som behandlades med ertapenem svårt sjuka (definierat som pneumoni allvarlighetsgrad PSI > III). I en klinisk studie för behandling av akuta gynekologiska infektioner hos vuxna, var 26 % av de utvärderingsbara patienterna som behandlades med ertapenem svårt sjuka (definierat som kroppstemperatur ≥ 39 °C och/eller bakteriemi); tio patienter hade bakteriemi. Av utvärderingsbara

patienter som behandlades med ertapenem i en klinisk studie för behandling av intraabdominella infektioner hos vuxna, hade 30 % generaliserad peritonit och 39 % hade infektioner som involverade andra organ än appendix, inklusive magsäcken, duodenum, tunntarmen, kolon och gallblåsan; det fanns ett begränsat antal utvärderingsbara patienter som inkluderades med APACHE II-poäng ≥ 15 och effekten hos dessa patienter har inte fastställts.

Effekten av Ertapenem Fresenius Kabi vid behandling av samhällsförvärd lunginflammation orsakad av penicillinresistenta *Streptococcus pneumoniae* har inte fastställts.

Effekten av ertapenembehandling vid fotinfektioner med samtidig osteomyelit hos diabetiker har inte fastställts.

Det finns relativt liten erfarenhet av ertapenem hos barn under två års ålder. I denna åldersgrupp, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt att fastställa känsligheten för ertapenem hos de(n) organism(er) som orsakat infektionen. Data från barn under 3 månaders ålder saknas.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller 137 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 6,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner orsakade av hämning av P-glykoproteinmedierad clearance eller cytokrom P-450-medierad clearance av läkemedel är osannolika (se avsnitt 5.2).

Det har visats att samtidig administrering av karbapenemer och valproinsyra kan minska nivån av valproinsyra i serum till under terapeutiskt område. Den minskade nivån av valproinsyra kan leda till otillfredsställande anfallskontroll. Samtidig användning av ertapenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas därför inte. Alternativ antibakteriell eller antiepileptisk behandling ska övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata och välkontrollerade studier har inte utförts på gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Ertapenem bör dock inte användas under graviditet såvida inte den potentiella nyttan överväger den möjliga risken för fostret.

Amning

Ertapenem utsöndras i bröstmjölken hos människa. Beroende på den potentiella risken för biverkningar hos barnet, ska mödrar inte amma sina barn under behandling med ertapenem.

Fertilitet

Det finns inga tillförlitliga och välkontrollerade studier avseende effekten på fertilitet hos män och kvinnor vid användning av ertapenem. Prekliniska studier antyder varken direkta eller indirekta skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ertapenem Fresenius Kabi kan påverka patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att yrsel och somnolens har rapporterats med Ertapenem Fresenius Kabi (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vuxna

Det sammanlagda antalet patienter behandlade med ertapenem i kliniska studier var över 2 200 av vilka över 2 150 fick en 1 g dos av ertapenem. Biverkningar (dvs ansågs av prövaren vara möjligen, troligen eller definitivt läkemedelsrelaterade) rapporterades hos cirka 20 % av patienterna behandlade med ertapenem. Behandlingen avbröts hos 1,3 % av patienterna beroende på biverkningar. Ytterligare 476 patienter fick 1 g ertapenem som enkeldos före operation i en klinisk studie avseende profylax mot infektioner i det område där kolorektalkirurgi utförts.

Hos patienter som endast fick ertapenem var de vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling plus uppföljning 14 dagar efter att behandlingen avslutats diarré (4,8 %), komplikationer vid infusionsvenen (4,5 %) och illamående (2,8 %). Hos patienter som endast fick ertapenem var de vanligaste rapporterade laboratorieavvikelserna med respektive incidenser vid behandling plus uppföljning 14 dagar efter avslutad behandling: förhöjningar av ALAT (4,6 %), ASAT (4,6 %), alkaliska fosfataser (3,8 %) och trombocytantal (3,0 %).

Pediatrik population (3 månader till 17 års ålder)

Det totala antalet patienter som behandlades med ertapenem i kliniska studier var 384. Den sammantagna säkerhetsprofilen var jämförbar med den hos vuxna patienter. Biverkningar (dvs reaktioner som av prövaren bedömdes ha ett möjligt, troligt eller klart samband med läkemedlet) rapporterades hos ca 20,8 % av de patienter som behandlades med ertapenem.

Behandlingen avbröts till följd av biverkningar hos 0,5 % av patienterna.

För patienter som enbart fick ertapenem var de vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandling och 14 dagars uppföljning efter avslutad behandling: diarré (5,2 %) och smärta vid infusionsstället (6,1 %).

För patienter som endast fick ertapenem var de vanligaste rapporterade laboratorieavvikelserna med respektive incidenser vid behandling plus uppföljning 14 dagar efter avslutad behandling: sänkt neutrofilantal (3,0 %), förhöjt ALAT (2,9 %) och ASAT (2,8 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Hos patienter som endast fick ertapenem rapporterades följande biverkningar vid behandling plus uppföljning 14 dagar efter att behandlingen avslutats:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	<i>Vuxna 18 år och äldre:</i>	<i>Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):</i>
Infektioner och infestationer	<p><i>Mindre vanliga:</i> Oral candidiasis, candidiasis, svampinfektion, pseudomembranös enterokolit, vaginit</p> <p><i>Sällsynta:</i> Pneumoni, dermatomykos,</p>	

	Vuxna 18 år och äldre:	Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):
	postoperativ sårinfektion, urinvägsinfektion	
Blodet och lymfsystemet	<i>Sällsynta:</i> Neutropeni, trombocytopeni	
Immunsystemet	<i>Sällsynta:</i> Allergi <i>Ingen känd frekvens:</i> Anafylaxi inklusive anafylaktoida reaktioner	
Metabolism och nutrition	<i>Mindre vanliga:</i> Anorexi <i>Sällsynta:</i> Hypoglykemi	
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga:</i> Insomnia, förvirring <i>Sällsynta:</i> Oro, ångest, depression <i>Ingen känd frekvens:</i> Förändrat sinnestillstånd (inklusive aggression, delirium, desorientering, förändrat sinnestillstånd)	<i>Ingen känd frekvens:</i> Förändrat sinnestillstånd (inklusive aggression)
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> Huvudvärk <i>Mindre vanliga:</i> Yrsel, somnolens, smakstörningar, kramper (se avsnitt 4.4) <i>Sällsynta:</i> Tremor, synkope <i>Ingen känd frekvens:</i> Hallucinationer, sänkt medvetandegrad, dyskinesi, myoklonus, gångrubbning, encefalopati (se avsnitt 4.4)	<i>Mindre vanliga:</i> Huvudvärk <i>Ingen känd frekvens:</i> Hallucinationer
Ögon	<i>Sällsynta:</i> Skleral rubbning	
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i> Sinusbradykardi <i>Sällsynta:</i> Arytmi, takykardi	
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> Komplikation vid infusionsven, flebit/tromboflebit <i>Mindre vanliga:</i> Hypotension <i>Sällsynta:</i> Blödning, hypertension	<i>Mindre vanliga:</i> Värmevallningar, hypertension
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	<i>Mindre vanliga:</i> Dyspné, irritation i svalget <i>Sällsynta:</i> Nästäppa, hosta, näsblod, rassel/ronki, väsande andning	
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> Diarré, illamående, kräkningar <i>Mindre vanliga:</i> Förstoppning, sura	<i>Vanliga:</i> Diarré. <i>Mindre vanliga:</i> Missfärgad feces, melena

	Vuxna 18 år och äldre:	Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):
	<p>uppstötningar, muntorrhet, dyspepsi, buksmärta</p> <p><i>Sällsynta:</i> Dysfagi, fekal inkontinens, pelviperitonit</p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i> missfärgning av tänder</p>	
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta:</i> Kolecystit, gulsot, funktionsstörning av levern	
Hud och subkutan vävnad	<p><i>Vanliga:</i> Utslag, klåda</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Erytem, urtikaria</p> <p><i>Sällsynta:</i> Dermatitis, deskvamation, allergisk vaskulit</p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i> Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom)</p>	<p><i>Vanliga:</i> Blöjdermatit</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Erytem, utslag, petekier</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><i>Sällsynta:</i> Muskelkramp, axelsmärta</p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i> Muskelsvaghet</p>	
Njurar och urinvägar	<i>Sällsynta:</i> Njurinsufficiens, akut njurinsufficiens	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	<i>Sällsynta:</i> Missfall	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Sällsynta:</i> Genital blödning	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p><i>Mindre vanliga:</i> Extravasering, asteni/trötthet, feber, ödem/svullnad, bröstsmärta</p> <p><i>Sällsynta:</i> Induration vid injektionsställe, sjukdomskänsla</p>	<p><i>Vanliga:</i> Smärta vid infusionsstället</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Brännande känsla, klåda och erytem vid infusionsstället, erytem vid injektionsstället, värme vid infusionsstället</p>
Undersökningar		
Kemi	<i>Vanliga:</i> Förhöjning av ALAT, ASAT, alkaliska fosfataser	<i>Vanliga:</i> Förhöjning av ALAT och ASAT

	Vuxna 18 år och äldre:	Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):
	<p><i>Mindre vanliga:</i> Förhöjning av totalt serumbilirubin, konjugerat serumbilirubin, okonjugerat serumbilirubin, serumkreatinin, serumurea, serumglukos</p> <p><i>Sällsynta:</i> Sänkning av serumbikarbonat, serumkreatinin och serumkalium; förhöjning av serum-LDH, serumfosfor, serumkalium</p>	
Hematologi:	<p><i>Vanliga:</i> Förhöjning av trombocytantal</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Sänkning av antal vita blodkroppar, antal trombocyter, segmentkärniga neutrofiler, hemoglobin och hematokrit; förhöjning av eosinofiler, segmentkärniga neutrofiler och vita blodkroppar, aktiverad partiell tromboplastintid, protrombintid</p> <p><i>Sällsynta:</i> Sänkning av lymfocyter; förhöjning av stavkärniga neutrofiler, lymfocyter, metamyelocyter, monocyter, myelocyter; atypiska lymfocyter</p>	<p><i>Vanliga:</i> Sänkning av antalet neutrofiler</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Förhöjning av trombocytantal, aktiverad partiell tromboplastintid, protrombintid, hemoglobinsänkning</p>
Urinalanalys:	<p><i>Mindre vanliga:</i> Förhöjning av bakterier i urin, vita blodkroppar i urin, epitelceller i urin och röda blodkroppar i urin; närvaro av jästsvamp i urin</p> <p><i>Sällsynta:</i> Förhöjning av urobilinogen</p>	
Övrigt:	<p><i>Mindre vanliga:</i> Positivt <i>Clostridium difficile</i>-toxin</p>	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig angående behandling vid överdosering av ertapenem. Överdoserings av ertapenem är osannolik. Intravenös administrering av ertapenem med en daglig dos av 3 g i 8 dagar till vuxna friska frivilliga gav ingen signifikant toxicitet. Oavsiktlig överdosering upp till 3 g på en dag i kliniska studier på vuxna resulterade inte i några kliniskt viktiga biverkningar. I kliniska studier på barn gav en intravenös enkeldos om 40 mg/kg (upp till maximalt 2 g) inte upphov till toxicitet.

I händelse av en överdos, bör dock behandling med Ertapenem Fresenius Kabi utsättas och allmänt stödjande behandling ges tills renal elimination tar vid.

Ertapenem kan i viss grad avlägsnas med hemodialys (se avsnitt 5.2), dock finns ingen information tillgänglig angående användning av hemodialys för att behandla överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH03

Verkningsmekanism

Ertapenem hämmar bakteriens cellväggsyntes efter bindning till penicillinbindande proteiner (PBP). I *Escherichia coli* är affiniteten starkast till PBP 2 och 3.

Samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik

I prekliniska farmakokinetiska/farmakodynamiska studier har det visats att effekten korrelerar bäst med tiden då plasmakoncentrationen för ertapenem överstiger MIC för den infekterande organismen. Detta förhåller sig på samma sätt som för andra antimikrobiella medel av betalaktamtyp.

Resistensmekanismer

I europeiska studier var resistens ovanlig för arter som anses vara känsliga för ertapenem. Hos resistent isolat, har resistens mot andra antibakteriella medel i karbapenemklassen setts hos några, men inte alla isolat. Ertapenem är mycket stabilt mot hydrolys av de flesta klasserna av betalaktamaser, inkluderande penicillinaser, cefalosporinaser och bredspektrum-betalaktamaser, men inte mot metallo betalaktamaser.

Meticillinresistenta stafylokocker och enterokocker är resistent mot ertapenem beroende på icke känsliga PBP. *P. aeruginosa* och andra icke-fermenterande bakterier är generellt resistent, troligtvis beroende på begränsad penetration och på aktiv efflux.

Resistens är ovanligt hos Enterobacteriaceae och ertapenem är i allmänhet aktivt mot de med bredspektrum-betalaktamaser (ESBL). Resistens kan dock observeras då bredspektrum-betalaktamaser eller andra potenta betalaktamaser (t ex AmpC-typer) finns i kombination med reducerad permeabilitet, orsakad av förlust av en eller flera yttre membranporiner, eller av uppregerad efflux. Resistens kan också uppkomma via förvärvandet av betalaktamaser med signifikant karbapenemhydrolyserande aktivitet (t ex IMP- och VIM-metallo betalaktamaser eller KPC-typer), men dessa är ovanliga.

Verkningsmekanismen för ertapenem skiljer sig från den hos andra antibiotikaklasser, såsom kinoloner, aminoglykosider, makrolider och tetracykliner. Det förekommer ingen bakteriell korsresistens mellan ertapenem och dessa substanser. Mikroorganismer kan dock visa resistens mot mer än en klass

antibakteriella medel när mekanismen är, eller inkluderar, impermeabilitet för vissa substanser och/eller effluxpump.

Brytpunkter

MIC-brytpunkterna enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) är som följer (version 10.0 giltig från och med 1.1.2020):

Organism	Känsliga (S) (mg/l) S ≤	Resistens (R) (mg/l) R >
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	footnot ¹	footnot ¹
<i>Streptococcus</i> -grupper A, B, C och G	footnot ²	footnot ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Viridansgrupp-streptokocker	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	0,5	0,5
Grampositiva anaerober	0,5	0,5
Gramnegativa anaerober	0,5	0,5
Icke-artrelaterade brytpunkter	0,5	0,5

footnot¹: Känsligheten för stafylokocker mot karbapenemer härleds från känsligheten för cefoxitin.

footnot²: Känsligheten för streptokockgrupperna A, B, C och G för karbapenemer härleds från känsligheten för bensylpenicillin.

³: Icke-mottagliga isolat är sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Resultatet av identifiering och antimikrobiell känslighetstest på sådana isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

Eventuella lokala MIC-brytpunkter ska också beaktas vid genomförandet av behandlingen.

Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Lokala anhopningar av infektioner på grund av karbapenemresistenta mikrober har rapporterats inom Europeiska unionen. Informationen nedan ger endast ungefärlig vägledning om sannolikheten att mikroben är känslig mot ertapenem eller inte.

Vanligtvis känsliga arter:
Grampositiva aerober: Meticillinkänsliga stafylokocker (inkluderande <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegativa aerober: <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>
Anaerober: <i>Clostridium</i> -arter (exklusive <i>C. difficile</i>)* <i>Eubacterium</i> -arter* <i>Fusobacterium</i> -arter* <i>Peptostreptococcus</i> -arter* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> -arter*
Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem:
Grampositiva aerober: Meticillinresistenta stafylokocker +#
Anaerober: <i>Bacteroides fragilis</i> och arter i <i>B. fragilis</i> -gruppen*
Arter med nedärvd resistens:
Grampositiva aerober: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokocker inkluderande <i>Enterococcus faecalis</i> och <i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativa aerober: <i>Aeromonas</i> -arter <i>Acinetobacter</i> -arter <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerober: <i>Lactobacillus</i> -arter
Övriga: <i>Chlamydia</i> -arter <i>Mycoplasma</i> -arter <i>Rickettsia</i> -arter <i>Legionella</i> -arter

* Aktivitet har visats tillfredställande i kliniska studier.

† Effekten av ertapenem vid behandling av samhällsförvärd pneumoni orsakad av penicillinresistent *Streptococcus pneumoniae* har inte fastställts.

+ Frekvens av förvärvad resistens: > 50 % i vissa medlemsländer.

Meticillinresistenta stafylokocker (inkluderande MRSA) är alltid resistenta mot betalaktamer.

Information från kliniska studier

Pediatrika effektstudier

Ertapenem utvärderades primärt med avseende på säkerhet och sekundärt med avseende på effekt hos barn i randomiserade, jämförande multicenterstudier på patienter i åldern 3 månader till 17 år.

Andelen patienter där det kliniska svaret bedömdes vara fördeklagt vid uppföljningsbesök i den kliniska MITT-populationen visas nedan:

Sjukdomskategori†	Åldersgrupp	Ertapenem		Ceftriaxon	
		n/m	%	n/m	%
Samhällsförvärd pneumoni	3 till 23 månader	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 till 12 år	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 till 17 år	3/3	100,0	3/3	100,0
Sjukdomskategori	Åldersgrupp	Ertapenem		Ticarcillin/klavulanat	
		n/m	%	n/m	%
Intraabdominella infektioner ((IAI))	2 till 12 år	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 till 17 år	15/16	93,8	4/6	66,7
Akuta pelvisinfektioner (API)	13 till 17 år	25/25	100,0	8/8	100,0

† Här ingår 9 patienter i ertapenemgruppen (7 samhällsförvärdade pneumonier, 2 intraabdominella infektioner), 2 patienter i ceftriaxongruppen (2 samhällsförvärdade pneumonier) och 1 patient med intraabdominell infektion i ticarcillin/klavulanatgruppen med sekundär bakteriemi vid påbörjande av studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationer

Medelplasmakoncentrationer av ertapenem efter en 30 minuters intravenös engångsinfusion av en 1 g dos hos friska unga vuxna (25 till 45 år) var 155 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timme efter dosering (slutförd infusion), 9 mikrogram/ml 12 timmar efter dosering och 1 mikrogram/ml 24 timmar efter dos.

Arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) för ertapenem hos vuxna ökar näst intill dosproportionellt i intervallet 0,5 till 2 g.

Ertapenem ackumuleras inte hos vuxna vid multipla intravenösa doser från 0,5 till 2 g dagligen.

Medelkoncentrationer av ertapenem i plasma efter en 30 minuters intravenös engångsinfusion av en dos om 15 mg/kg (upp till en maximal dos om 1 g) till 3–23 månader gamla patienter var 103,8 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion), 13,5 mikrogram/ml 6 timmar efter dos och 2,5 mikrogram/ml 12 timmar efter dos.

Medelkoncentrationer av ertapenem i plasma efter en 30 minuters intravenös engångsinfusion av en dos om 15 mg/kg (upp till en maximal dos om 1 g) till 2–12 år gamla patienter var 113,2 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion), 12,8 mikrogram/ml 6 timmar efter dos och 3,0 mikrogram/ml 12 timmar efter dos.

Medelkoncentrationer av ertapenem i plasma efter en 30 minuters intravenös engångsinfusion av en dos om 20 mg/kg (upp till en maximal dos om 1 g) till 13–17 år gamla patienter var 170,4 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion), 7,0 mikrogram/ml 12 timmar efter dos och 1,1 mikrogram/ml 24 timmar efter dos.

Medelkoncentrationer av ertapenem i plasma efter en 30 minuters intravenös engångsinfusion av en 1 g dos till tre 13–17 år gamla patienter var 155,9 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion) och 6,2 mikrogram/ml 12 timmar efter dos.

Distribution

Ertapenem är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner. Hos friska unga vuxna (25 till 45 år) minskar proteinbindningen av ertapenem när plasmakoncentrationen stiger, från cirka 95 % bundet vid en ungefärlig plasmakoncentration på < 50 mikrogram/ml till cirka 92 % bundet vid en ungefärlig plasmakoncentration på 155 mikrogram/ml (medelkoncentrationerna mättes vid avslutad infusion efter 1 g intravenöst).

Distributionsvolymen (V_{dss}) för ertapenem hos vuxna är cirka 8 liter (0,11 liter/kg), cirka 0,2 liter/kg hos pediatrika patienter (ålder: 3 månader till 12 år) och cirka 0,16 liter/kg hos pediatrika patienter (ålder: 13–17 år).

Koncentrationerna hos vuxna av ertapenem i vätskan i hudblåsor vid varje provtagningstillfälle på tredje dagen av 1 g intravenösa doser en gång dagligen visade en kvot mellan AUC i blåsvätskan och AUC i plasma om 0,61.

In vitro-studier antyder att effekten av ertapenem på proteinbindning i plasma av höggradigt proteinbundna läkemedel (warfarin, etinylestradiol och noretindron) var liten. Förändringen i bindning var < 12 % vid högsta plasmakoncentration av ertapenem efter en 1 g dos. *In vivo* minskade probenecid (500 mg var 6:e timme) den bundna fraktionen av ertapenem i plasma från cirka 91 % till cirka 87 % vid slutförd infusion hos personer som fått en 1 g intravenös engångsdos. Effekten av denna förändring antas vara övergående. En kliniskt signifikant interaktion på grund av att ertapenem tränger undan ett annat läkemedel eller att ett annat läkemedel tränger undan ertapenem är osannolik.

In vitro-studier tyder på att ertapenem inte hämmar P-glykoproteinmedierad transport av digoxin eller vinblastin och att ertapenem inte är ett substrat för P-glykoproteinmedierad transport.

Metabolism

Hos friska unga vuxna (23 till 49 år) efter intravenös infusion av 1 g radioaktivt märkt ertapenem, består radioaktiviteten i plasma främst (94 %) av ertapenem. Den viktigaste metaboliten av ertapenem är derivatet med öppen ring som bildas vid dehydropeptidas-I-medierad hydrolysering av betalaktamringen.

In vitro-studier med humana levermikrosomer tyder på att ertapenem inte hämmar metabolismen medierad av någon av de sex viktigaste CYP-isoenzymerna (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4).

Eliminering

Efter administrering av en 1 g radioaktivt märkt intravenös dos ertapenem till friska unga vuxna (23 till 49 år) återfanns cirka 80 % i urinen och 10 % i feces. Av de 80 % som återfanns i urinen hade cirka 38 % utsöndrats som oförändrat ertapenem och cirka 37 % som den ringöppnade metaboliten.

Hos friska unga vuxna (18 till 49 år) och patienter 13–17 år gamla som fått en 1 g intravenös dos, är halveringstiden i plasma i medeltal cirka 4 timmar. Genomsnittlig halveringstid i plasma hos barn 3 månader till 12 år gamla är ungefär 2,5 timmar. Medelkoncentrationerna av ertapenem i urinen överskred 984 mikrogram/ml under perioden 0 till 2 timmar efter dosering och överskred 52 mikrogram/ml under perioden 12 till 24 timmar efter dosering.

Särskilda patientgrupper

Kön

Plasmakoncentrationerna av ertapenem är jämförbara hos män och kvinnor.

Äldre

Plasmakoncentrationerna efter en 1 g och 2 g intravenös dos av ertapenem är något högre (cirka 39 % respektive 22 %) hos friska äldre vuxna (≥ 65 år) jämfört med yngre vuxna (< 65 år). Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter utan svårt nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Ertapenemkoncentrationer i plasma är jämförbara hos pediatrika patienter 13–17 år gamla och vuxna efter en 1 g dos intravenöst en gång dagligen.

Efter dosen 20 mg/kg (upp till en dos om maximalt 1 g) var värdena för farmakokinetiska parametrar hos 13–17 år gamla patienter i allmänhet jämförbara med dem hos friska unga vuxna. För att göra en skattning av farmakokinetiska data om alla patienter i åldersgruppen skulle ha fått en 1 g dos, korrigerades farmakokinetiska data för en 1 g dos med antagandet att linjäritet föreligger. En jämförelse av resultaten visar att med en dos om 1 g ertapenem dagligen uppnås en farmakokinetisk profil hos 13–17 år gamla patienter som är jämförbar med den för vuxna.

Kvoterna (13 till 17 år/vuxna) för AUC, koncentrationen vid slutet av infusionen och koncentrationen vid mittpunkten av doseringsintervallet var 0,99, 1,20 respektive 0,84.

Plasmakoncentrationer vid mittpunkten i doseringsintervallet efter en engångsdos ertapenem om 15 mg/kg via intravenös infusion till barn (ålder: 3 månader till 12 år) är jämförbara med plasmakoncentrationer vid mittpunkten i doseringsintervallet efter en dos ertapenem om 1 g en gång dagligen via intravenös infusion till vuxna patienter (se Plasmakoncentrationer). Plasmaclearance (ml/min/kg) för ertapenem hos barn (ålder: 3 månader till 12 år) är ungefär 2 gånger högre jämfört med hos vuxna. Vid dosen 15 mg/kg var AUC-värdet och plasmakoncentrationer vid doseringsintervallets mittpunkt hos barn (ålder: 3 månader till 12 år) jämförbara med de hos unga friska vuxna som fick en intravenös dos om 1 g ertapenem.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för ertapenem hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Beroende på den ringa graden av levermetabolism för ertapenem, förväntas inte farmakokinetiken påverkas av nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas ingen dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Efter en 1 g intravenös engångsdos av ertapenem är AUC för totalt (både bundet och fritt ertapenem) och fritt ertapenem jämförbara hos vuxna patienter med lätt nedsatt njurfunktion (Clcr 60 till 90 ml/min/1,73 m²) och den hos friska individer (ålder: 25 till 82 år). AUC för totalt och fritt ertapenem är förhöjt cirka 1,5 gång respektive 1,8 gånger hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (Clcr 31–59 ml/min/1,73 m²) jämfört med friska individer. AUC för totalt och fritt ertapenem är förhöjt cirka 2,6 gånger respektive 3,4 gånger hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (Clcr 5–30 ml/min/1,73 m²) jämfört med friska individer. AUC för totalt och fritt ertapenem är förhöjt cirka 2,9 gånger respektive 6,0 gånger mellan hemodialysbehandlingarna hos patienter som kräver hemodialys jämfört med friska individer. Efter en 1 g intravenös engångsdos given direkt innan en hemodialysbehandling, återfanns cirka 30 % av dosen i dialysatet. Det finns inga data från behandling med ertapenem av barn med nedsatt njurfunktion.

Det finns otillräckliga data avseende säkerhet och effekt med ertapenem hos patienter med långt framskriden nedsatt njurfunktion och patienter som kräver hemodialys för att ge en doseringsrekommendation. Därför bör ertapenem inte ges till dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet samt reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Minskat neutrofilantal

påträffades dock hos råttor som fick höga doser av ertapenem. Detta ansågs dock inte ha någon betydelse för läkemedlets säkerhet.

Långtidsstudier på djur för att utvärdera karcinogen potential hos ertapenem har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbikarbonat (E500)

Natriumhydroxid (E524) för justering av pH till 7,5.

6.2 Inkompatibiliteter

Använd ej spädningsvätskor eller infusionsvätskor innehållande glukos för upplösning eller administrering av ertapenem.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter upplösning: Lösningen ska spädas omgående.

Efter spädning: Spädda lösningar (cirka 20 mg/ml ertapenem) är fysikaliskt och kemiskt stabila i 6 timmar vid rumstemperatur (25 °C) och i 24 timmar i kylskåp (2–8 °C). Lösningen ska användas inom 4 timmar efter uttag från kylskåpet. Ertapenem Fresenius Kabi lösning får inte frysas.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstid och förvaringsförhållanden och dessa ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte upplösning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml färglös typ I-glasinjektionsflaska med en klorobutylpropp och en avrivbar aluminiumförsegling.

Tillhandahålls i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisning

Endast för engångsbruk.

Det upplösta läkemedlet ska spädas med 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning direkt efter upplösning.

Färdigställande för intravenös administrering

Ertapenem Fresenius Kabi ska lösas upp och sedan spädas före användning.

Vuxna och ungdomar (13–17 år)

Upplösning

Lös upp innehållet i en Ertapenem Fresenius Kabi 1 g injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning för att få en lösning på cirka 100 mg/ml. Skaka väl för att lösa upp pulvret. (Se avsnitt 6.4).

Spädning

Till en infusionspåse med 50 ml spädningsvätska: För en 1 g dos, för genast över det upplösta innehållet i injektionsflaskan till en infusionspåse med 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning

eller

Till en injektionsflaska med 50 ml spädningsvätska: För en 1 g dos, dra upp 10 ml från en 50 ml injektionsflaska med 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning och kassera. För över det upplösta innehållet från Ertapenem Fresenius Kabi 1 g injektionsflaskan till injektionsflaskan med 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning.

Infusion

Infundera under en period av 30 minuter.

Barn (3 månader till 12 år)

Upplösning

Lös upp innehållet i en Ertapenem Fresenius Kabi 1 g injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning för att få en lösning på cirka 100 mg/ml. Skaka väl för att lösa upp pulvret. (Se avsnitt 6.4).

Spädning

Till en infusionspåse med spädningsvätska: För över en volym motsvarande 15 mg/kg kroppsvikt (maximal dos 1 g/dygn) till en infusionspåse med 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning så en slutlig koncentration på högst 20 mg/ml erhålls

eller

Till en injektionsflaska med spädningsvätska: För över en volym motsvarande 15 mg/kg kroppsvikt (maximal dos 1 g/dygn) till en injektionsflaska med 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning så en slutlig koncentration på högst 20 mg/ml erhålls.

Infusion

Infundera under en period av 30 minuter.

Ertapenem Fresenius Kabi är blandbart med intravenösa lösningar innehållande heparinnatrium och kaliumklorid.

De upplösta lösningarna ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering när förpackningen så tillåter. Lösningar med Ertapenem Fresenius Kabi är färglösa till gulaktiga. Färgvariationer inom denna skala påverkar inte styrkan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
S-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33989

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.8.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.5.2022