

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1 g ertapeneemia (ertapeneeminaatriumina).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 6 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 AptaPharma 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 AptaPharma on tarkoitettu elektiivisen 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 AptaPharma-annos on 1 gramma (g) laskimoon kerran vuorokaudessa (ks. kohta 6.6).

Imeväisikäiset ja lapset (3 kk–12 v.): Ertapenem AptaPharma-annos on 15 mg/kg laskimoon kahdesti vuorokaudessa (annos ei saa ylittää 1 g/vrk) (ks. kohta 6.6).

Estohoito

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

Pediatriset potilaat

Ertapenem AptaPharma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Antotapa

Anto laskimoon: Ertapenem AptaPharma on annettava 30 minuutin kestoisena infusiona.

Ertapenem AptaPharma-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 AptaPharma -liuokset vaihtelevat värittömistä vaaleankeltaisiin.

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

Beetalaktaamihoitoa saaneilla potilailla on todettu vakavia, joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita). Tällaiset reaktiot ovat keskimääräistä todennäköisempiä henkilöillä, joiden on todettu olevan herkkiä useille eri allergeeneille. Potilaan aikaisemmat yliherkkyysreaktiot penisillineille, 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 mikrobien 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 Ertapenem AptaPharma-hoidon keskeyttämistä ja spesifisen, *Clostridium difficile* -bakteeriin 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 hoitojakson 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.

Valproiinihapon samanaikainen käyttö

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

Suboptimaalinen altistus

Saataavilla 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.

Erytispotilasryhmien 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 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ja/tai bakteremia), 10 potilaalla oli bakteremia. Eräässä 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 AptaPharma-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 saataavilla tutkimustietoa.

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.

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 137 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 7 % 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Ertapenem AptaPharma saattaa vaikuttaa potilaiden ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulisi kertoa, että heitehuimausta ja uneliaisuutta on raportoitu Ertapenem AptaPharmain 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 g:n suuruisen kerta-annoksen ertapeneemia ennen leikkausta kolorektaalikirurgisen toimenpiteen jälkeen esiintyvän leikkausalueen infektion estoon.

Ainoastaan ertapenem-hoitoa 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 ertapenem-hoitoa 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 %).

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

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

Haittavaikutustaulukko

Ainoastaan ertapenem-hoitoa 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 | |
| Veri ja imukudos | <i>Harvinainen:</i> Neutropenia, trombosytopenia | |
| Immuunijärjestelmä | <i>Harvinainen:</i> Allergia <i>Tuntematon:</i> Anafylaksia, mukaan lukien anafylaksiaa muistuttavat reaktiot | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | <i>Melko harvinainen:</i> Anoreksia <i>Harvinainen:</i> 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 | <p><i>Yleinen:</i> Päänsärky</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Heitehuimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt, kouristukset (ks. kohta 4.4)</p> <p><i>Harvinainen:</i> Vapina, pyörtyminen</p> <p><i>Tuntematon:</i> Hallusinaatiot, alentunut tajunnantaso, dyskinesia, myoklonus, kävelyhäiriö, enkefalopatia (ks. kohta 4.4)</p> | <p><i>Melko harvinainen:</i> Päänsärky</p> <p><i>Tuntematon:</i> Hallusinaatiot</p> |
| Silmät | <p><i>Harvinainen:</i> Kovakalvon häiriö</p> | |
| Sydän | <p><i>Melko harvinainen:</i> Sinusbradykardia</p> <p><i>Harvinainen:</i> Rytmihäiriö, takykardia</p> | |
| Verisuonisto | <p><i>Yleinen:</i> Infuusiolaskimon komplikaatio, flebiitti/tromboflebiitti</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Verenpaineen lasku</p> <p><i>Harvinainen:</i> Verenvuoto, verenpaineen nousu</p> | <p><i>Melko harvinainen:</i> Punastelu/kuumotus, verenpaineen nousu</p> |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <p><i>Melko harvinainen:</i> Hengenahdistus, nielun ärsytys</p> <p><i>Harvinainen:</i> Nenän tukkoisuus, yskä, nenäverenvuoto, rahinat/rohinat, vinkuminen</p> | |
| Ruoansulatuselimistö | <p><i>Yleinen:</i> Ripuli, pahoinvointi, oksentelu</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Ummetus, happamat röyhtäykset, suun kuivuminen, dyspepsia, vatsakipu</p> <p><i>Harvinainen:</i> Dysfagia, ulosteenpidätyskyvyn heikkeneminen, lantion peritoniitti</p> <p><i>Tuntematon:</i> Hampaiden värjäytyminen</p> | <p><i>Yleinen:</i> Ripuli</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Ulosteen värjäytyminen, meleena</p> |
| Maksa ja sappi | <p><i>Harvinainen:</i> Sappirakkotulehdus, keltaisuus, maksan toimintahäiriö</p> | |
| Iho ja ihonalainen kudος | <p><i>Yleinen:</i> Ihottuma, kutina</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Punoitus, nokkosihottuma</p> <p><i>Harvinainen:</i> Dermatiitti, kesiminen, yliherkkyysvaskuliitti</p> <p><i>Tuntematon:</i> Äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)</p> | <p><i>Yleinen:</i> Vaippaihottuma</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Punoitus, ihottuma, petekiat</p> |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | <p><i>Harvinainen:</i> Lihaskouristukset, hartiasärky</p> <p><i>Tuntematon:</i> Lihashyökkäykset</p> | |

| | | |
|--|---|--|
| 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 | |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | <i>Melko harvinainen:</i> Ekstravasaatio, voimattomuus/uupumus, kuume, edeema/turvotus, rintakipu <i>Harvinainen:</i> Injektiokohdan kovettuma, huonovointisuus | <i>Yleinen:</i> Infuusiokohdan kipu <i>Melko harvinainen:</i> Infuusiokohdan polttelu, kutina ja punoitus, injektiokohdan punoitus, infuusiokohdan kuumotus |
| Tutkimukset | | |
| Kemia | <i>Yleinen:</i> ALAT-, ASAT- ja AFOS-arvojen nousu <i>Melko harvinainen:</i> Seerumin kokonaisbilirubiinin, konjugoituneen bilirubiinin ja konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden, seerumin kreatiinipitoisuuden, seerumin ureapitoisuuden ja seerumin glukoosipitoisuuden nousu <i>Harvinainen:</i> Seerumin bikarbonaatti-, seerumin kreatiniini- ja seerumin kaliumpitoisuuden lasku; seerumin LDH-, fosfori- ja kaliumpitoisuuden nousu | <i>Yleinen:</i> ALAT- ja ASAT- arvojen nousu |
| Hematologia | <i>Yleinen:</i> Trombosyyttien lukumäärän lisääntyminen <i>Melko harvinainen:</i> Valkosolujen, trombosyyttien ja liuskatumaisten neutrofiilien lukumäärän väheneminen, veren hematokriitin ja hemoglobiinipitoisuuden lasku, eosinofiilien, liuskatumaisten neutrofiilien ja valkosolujen lukumäärän lisääntyminen, aktivoituneen partiaalisesti trombotiiniajan piteneminen, protrombiiniajan piteneminen <i>Harvinainen:</i> Lymfosyyttien väheneminen; sauvatumaisten neutrofiilien, lymfosyyttien, metamyelosyyttien, monosyyttien, myelosyyttien määrän lisääntyminen; atyyppiset lymfosyytit | <i>Yleinen:</i> Neutrofiilien lukumäärän väheneminen <i>Melko harvinainen:</i> Trombosyyttien lukumäärän lisääntyminen, aktivoituneen partiaalisesti trombotiiniajan piteneminen, protrombiiniajan piteneminen, hemoglobiinipitoisuuden lasku |
| Virtsan perustutkimus | <i>Melko harvinainen:</i> Virtsan bakteerimäärän, virtsan 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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 AptaPharma-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 synteesin 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 resistentteistä kannoista osa, ei kuitenkaan kaikki, oli resistenttejä myös muille karbapeneemeille. Ertapeneemi kestää useimpien beetalaktamaasien kuten penisillinaasien, 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 potentteja (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 tetrasykliineistä. 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 ovat seuraavat:

- Enterobakteerit: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae*: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l
- *Haemophilus influenzae*: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l
- *M. catarrhalis*: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l
- Gram-negatiiviset anaerobit: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l
- Gram-positiiviset anaerobit: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l
- Viridans-ryhmän streptokokki: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l
- Lajista riippumattomat raja-arvot: S ≤ 0,5 mg/l ja R > 0,5 mg/l

(Huom! *Stafylokokkien ertapeneemiherkkyys on päätelty niiden metisilliiniherkkyiden perusteella ja ryhmän A, B, C & G -streptokokkien ertapeneemiherkkyys on päätelty niiden bentsyylipenisilliiniherkkyiden perusteella*)

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 mikrobien aiheuttamia paikallisia infektioryvästymiä. Seuraava taulukko on vain likimääräinen ohjeisto siitä, millä todennäköisyydellä kukin mikrobi on herkkä tai resistentti ertapeneemille.

| <i>Yleisesti herkut 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>Synnynnäisesti 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.

† Ertapenem AptaPharmain tehokkuutta penisilliiniresistentin *Streptococcus pneumoniae* aiheuttaman avoheitopneumonian 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:

| Sairaus- luokka† | Ikäluokka | Ertapeneemi | | Keftriaksoni | |
|------------------------------------|----------------|-------------|-------|--------------------------------|-------|
| | | osuus | % | osuus | % |
| Avohoito- pneumonia | 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 | |
| | | osuus | % | osuus | % |
| 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 avohoito-pneumoniaa, 2 intra-abdominaalista infektiota), 2 potilasta keftriaksoniryhmässä (2 avohoito-pneumoniaa) 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 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 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-vuotiaille) 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 g:n vuorokausiannoksena.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että ertapeneemin vaikutus voimakkaasti proteiiniin sitoutuvien lääkevalmisteiden (varfariini, etinyliestradioli ja noretisteroni) proteiiniinsitoutumiseen 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 %:in potilailla, 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.

Eriyiset 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 g (noin 39 %) ja 2 g annoksen jälkeen (noin 22 %). Annostuksen säätäminen ei ole tarpeen ikääntyneillä potilailla, jos he eivät sairasta vaikeasta 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 g:n 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 g:n kerta-annoksesta noin 30 % siirtyy dialyysinesteeseen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoidosta ertapeneemillä ei ole tietoja.

Ertapeneemin turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta, ja potilailla, 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, genotoksisuutta 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 (E500).

Natriumhydroksidi (E524) pH:n säätämiseksi arvoon 7,5.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Käyttövalmiiksi saadetut liuokset tulee käyttää välittömästi.

Laimentamisen jälkeen

Laimennettujen liuosten (noin 20 mg/ml ertapeneemi) kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu säilyvän 6 tuntia 25 °C:ssa tai 24 tuntia 2–8 °C:ssa (jääkaapissa). Liuokset tulee käyttää 4 tunnin kuluessa niiden poistamisesta jääkaapista. Älä jäädytä Ertapenem AptaPharman liuoksia.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen/laimentamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20 ml:n värittömät kirkkaat tyypin I lasiset injektiopullot, joissa on klooributyylimumi-injektio- ja alumiiniset/lakatuksi irti napsautettavasuojukset.

Saatavilla pakkauksissa, joissa 1 tai 10 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohje:

Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Laskimonsisäisen antotavan valmistelu:

Ertapenem AptaPharma on liuotettava ja edelleen laimennettava ennen käyttöä.

Aikuiset ja nuoret (13–17 v.)

Liuottaminen

Liuita 1 g:n Ertapenem AptaPharma-injektiopullon sisältö 10 ml:n injektioneiteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosentista (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 liuotinpussi: 1 g:n annosta varten siirrä injektiopullon liuotettu sisältö välittömästi 50 ml:n 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta infuusionestepussissa; tai

50 ml:n liuotinpullo: 1 g:n annosta varten ota 10 ml 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta pois 50 ml:n injektiopullosta ja hävitä se. Siirrä 1 g:n Ertapenem AptaPharma-injektiopullon liuotettu sisältö 50 ml:n injektiopulloon 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta.

Infusointi

Infusoi annos 30 minuutin kuluessa.

Lapset (3 kk - 12 v.)

Liuottaminen

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

Laimentaminen

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

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

Infusointi

Infusoi annos 30 minuutin kuluessa.

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

Liuetettu valmiste tulee tarkastaa näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen potilaalle antamista, jos se pakkauksen laadun huomioon ottaen on mahdollista. Ertapenem AptaPharma-liuokset ovat värittömiä tai kellertäviä. Värinvaihtelulla ei ole vaikutusta valmisteen tehoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

43562

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ertapenem AptaPharma 1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 1 g ertapenem (som ertapenemnatrium).

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller cirka 6 mEq natrium (cirka 137 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, 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 AptaPharma 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
- Samhällsförvärvade pneumonier
- Akuta gynekologiska infektioner
- Fotinfektioner i hud och mjukdelar hos diabetiker (se avsnitt 4.4).

Profylax

I samband med planerad kolorektalkirurgi hos vuxna är Ertapenem AptaPharma 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 AptaPharma 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 AptaPharma 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 som ska vara avslutad inom en timme före det kirurgiska ingreppet påbörjas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ertapenem AptaPharma för barn under 3 månaders ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Ertapenem AptaPharma kan användas för behandling av infektioner hos vuxna patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ är ingen dosjustering nödvändig. Det finns otillräckliga data avseende säkerhet och effekt av ertapenem hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion för att stödja en doseringsrekommendation. Därför bör ertapenem inte användas till dessa patienter (se avsnitt 5.2). Det finns inga data från 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 bör ertapenem inte användas till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Den rekommenderade dosen av Ertapenem AptaPharma ska ges, förutom vid fall av kraftigt nedsatt njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion*).

Administreringssätt

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

Den vanliga behandlingstiden med Ertapenem AptaPharma 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.

Lösningar av Ertapenem AptaPharma sträcker sig 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 överkänslighets- (anafylaktiska) reaktioner har rapporterats hos patienter behandlade med betalaktamer. 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 bör 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 AptaPharma 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. Kramperna uppträdde oftast hos äldre patienter och hos de med pågående sjukdomar i centrala nervsystemet (CNS) (t ex hjärnlesion eller sjukdomshistoria med kramper) och/eller nedsatt njurfunktion. Liknande observationer har gjorts efter marknadsföring.

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 > 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 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 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 AptaPharma 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.

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.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller cirka 137 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 7 % 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 elimination eller CYP-medierad elimination 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 bröstmjölk hos människa. Beroende på den potentiella risken för biverkningar hos barnet, bör 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 AptaPharma kan påverka patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att yrsel och somnolens har rapporterats med Ertapenem AptaPharma (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 möjliga, 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 %).

Pediatrik population (3 månader till 17 års ålder)

Det totala antalet patienter som behandlades med ertapenem i kliniska studier var 384. Den sammantagna säkerhetsprofilen är 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 %), 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 | <i>Mindre vanliga:</i> Oral candidiasis, candidiasis, svampinfektion, pseudomembranös enterokolit, vaginit <i>Sällsynta:</i> Pneumoni, dermatomykos, postoperativ sårinfektion, urinvägsinfektion | |
| Blodet och lymfsystemet | <i>Sällsynta:</i> Neutropeni, trombocytopeni | |
| Immunsystemet | <i>Sällsynta: Allergi</i> <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) |

| | Vuxna 18 år och äldre: | Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder): |
|---|--|--|
| Centrala och perifera nervsystemet | <p><i>Vanliga:</i> Huvudvärk</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> yrsel, somnolens, förändrad smakupplevelse, kramper (se avsnitt 4.4)</p> <p><i>Sällsynta:</i> Tremor, synkope</p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i> Hallucinationer, sänkt medvetandegrad, dyskinesi, myoklonus, gångrubbning, encefalopati (se avsnitt 4.4)</p> | <p><i>Mindre vanliga:</i> Huvudvärk</p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i> Hallucinationer</p> |
| Ögon | <p><i>Sällsynta:</i> Skleral rubbning</p> | |
| Hjärtat | <p><i>Mindre vanliga:</i> Sinusbradykardi</p> <p><i>Sällsynta:</i> Arytmi, takykardi</p> | |
| Blodkärl | <p><i>Vanliga:</i> Komplikation vid infusionsven, flebit/tromboflebit</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Hypotension</p> <p><i>Sällsynta:</i> Blödning, blodtrycksökning</p> | <p><i>Mindre vanliga:</i> Värmevallningar, hypertension</p> |
| Andningsvägar bröstorg och mediastinum | <p><i>Mindre vanliga:</i> Dyspné, obehagskänsla i svalget</p> <p><i>Sällsynta:</i> Nästäppa, hosta, näsblod, rassel/ronki, väsande andning</p> | |
| Magtarmkanalen | <p><i>Vanliga:</i> Diarré, illamående, kräkningar</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Förstoppning, sura uppstötningar, muntorrhet, dyspepsi, buksmärta</p> <p><i>Sällsynta:</i> Dysfagi, fekal inkontinens, pelviperitonit</p> <p><i>Ingen känd frekvens:</i> missfärgning av tänder</p> | <p><i>Vanliga:</i> Diarré.</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Missfärgad feces, melena</p> |
| Lever och gallvägar | <p><i>Sällsynta:</i> Kolecystit, gulsot, Leversjukdom</p> | |
| Hud och subkutan vävnad | <p><i>Vanliga:</i> Utslag, klåda</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Erytem, urtikaria</p> <p><i>Sällsynta:</i> Dermatit, 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> |

| | <i>Vuxna 18 år och äldre:</i> | <i>Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):</i> |
|--|--|--|
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | <i>Sällsynta:</i> Muskelkramp, axelsmärta <i>Ingen känd frekvens:</i> Muskelsvaghet | |
| Njurar och urinvägar | <i>Sällsynta:</i> Njurinsufficiens, akut Njurinsufficiens | |
| Graviditet, puerperium och perinatalperiod | <i>Sällsynta:</i> Abort | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | <i>Sällsynta:</i> Genital blödning | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | <i>Mindre vanliga:</i> Extravasering, asteni/trötthet, feber, ödem/svullnad, bröstsmärta <i>Sällsynta:</i> Induration vid injektionsställe, sjukdomskänsla | <i>Vanliga:</i> Smärta vid infusionsstället <i>Mindre vanliga:</i> Brännande känsla vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället, erytem vid infusionsstället, erytem vid injektionsstället, värme vid infusionsstället |
| Undersökningar | | |
| Kemi | <i>Vanliga:</i> Förhöjningar av ALAT, ASAT, alkaliska fosfataser <i>Mindre vanliga:</i> Förhöjningar av totalt serumbilirubin, direkt serumbilirubin, indirekt serumbilirubin, serumkreatinin, serumurea, serumglukos <i>Sällsynta:</i> Sänkningar av serumbikarbonat, serumkreatinin och serumkalium; förhöjningar av serum-LDH, serumfosfor, serumkalium | <i>Vanliga:</i> Förhöjningar av ALAT och ASAT |
| Hematologi: | <i>Vanliga:</i> Förhöjningar av trombocytantal <i>Mindre vanliga:</i> Sänkningar av antal vita blodkroppar, antal trombocyter, segmentkärniga neutrofiler, hemoglobin och hematokrit; förhöjningar av eosinofiler, aktiverad partiell tromboplastintid, protrombintid, segmentkärniga neutrofiler och vita blodkroppar <i>Sällsynta:</i> Sänkningar av lymfocyter; förhöjningar av stavkärniga neutrofiler, lymfocyter, metamyelocyter, monocyter, myelocyter; atypiska lymfocyter | <i>Vanliga:</i> Sänkningar av antalet neutrofiler <i>Mindre vanliga:</i> Förhöjningar av trombocytantal, aktiverad partiell tromboplastintid, protrombintid, hemoglobinsänkningar |
| Urinalanalys: | <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 <i>Sällsynta:</i> Förhöjning av Urobilinogen | |

| | <i>Vuxna 18 år och äldre:</i> | <i>Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):</i> |
|----------------|---|---|
| Övrigt: | <i>Mindre vanliga: Positivt Clostridium difficile-toxin</i> | |

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. 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. Överdoser 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 AptaPharma 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 cellvägssyntes efter bindning till penicillinbindande proteiner (PBP).

I *Escherichia coli* är affiniteten starkast till PBP 2 och 3.

Samband mellan farmakokinetik och farmakodynamik (PK/PD)

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 resistenta 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 resistenta mot ertapenem beroende på icke känsliga PBP. *P. aeruginosa* och andra icke-fermenterande bakterier är generellt resistenta, 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 uppreglerad efflux. Resistens kan också uppkomma via förvärvandet av betalaktamaser med signifikant karbapenemhydrolyserande aktivitet (t ex IMP- och VIM-metallobetalaktamaser 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 är som följer:

- *Enterobacterales*: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae*: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l
- *Haemophilus influenzae*: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l
- *M. catarrhalis*: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l
- Gramnegativa anaerober: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l
- Grampositiva anaerober: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l
- Viridansstreptokocker: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l
- Icke-artrelaterade brytpunkter: S ≤0,5 mg/l och R >0,5 mg/l

(Observera: Stafylokockers känslighet för ertapenem är grundad på meticillinkänslighet och känslighet hos Streptokocker av grupp A, B, C och G är grundad på benzylpenicillinkänslighet)

Förskrivarna är informerade om att lokala MIC-brytpunkter, om dessa finns tillgängliga, bör konsulteras.

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 allvarliga infektioner. Lokala anhopningar av infektioner på grund av karbapenemresistenta organismer har rapporterats inom Europeiska unionen.

Informationen nedan ger endast ungefärlig vägledning om sannolikheten att mikroorganismen är känslig mot ertapenem eller inte.

| |
|---|
| <i>Vanligtvis känsliga arter:</i> |
| 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> * |

| |
|---|
| <p><i>Haemophilus influenzae</i> *</p> <p><i>Haemophilus parainfluenzae</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i> *</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i> *</p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i> *</p> <p><i>Proteus vulgaris</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> |
| <p>Anaerober:</p> <p><i>Clostridium</i>-arter (undantaget <i>C. difficile</i>)*</p> <p><i>Eubacterium</i>-arter*</p> <p><i>Fusobacterium</i>-arter*</p> <p><i>Peptostreptococcus</i>-arter*</p> <p><i>Porphyromonas asaccharolytica</i>*</p> <p><i>Prevotella</i>-arter *</p> |
| <p>Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem:</p> <p>Grampositiva aerober:</p> <p>Meticillinresistenta stafylokocker ^{+#}</p> |
| <p>Anaerober:</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i> och arter i <i>B. fragilis</i>-gruppen*</p> |
| <p>Arter med nedärvd resistens:</p> <p>Grampositiva aerober:</p> <p><i>Corynebacterium jeikeium</i></p> <p>Enterokocker inkluderande <i>Enterococcus faecalis</i> och <i>Enterococcus faecium</i></p> |
| <p>Gramnegativa aerober:</p> <p><i>Aeromonas</i>-arter</p> <p><i>Acinetobacter</i>-arter</p> <p><i>Burkholderia cepacia</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> |
| <p>Anaerober:</p> <p><i>Lactobacillus</i>-arter</p> |
| <p>Övriga:</p> <p><i>Klamydia</i>-arter</p> <p><i>Mykoplasma</i>-arter</p> <p><i>Rickettsia</i>-arter</p> <p><i>Legionella</i>-arter</p> |

* Aktivitet har visats i kliniska studier.

† Effekten av ertapenem vid behandling av samhällsförvärd pneumoni beroende på 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 hos barn och sekundärt med avseende på effekt i randomiserade, jämförande multicenter-studier på patienter i åldern 3 månader till 17 år.

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

| Sjukdomskategori† | Åldersgrupp | Ertapenem | | Ceftriaxon | |
|---------------------------------------|----------------------|-----------|-------|------------------------|-------|
| | | andel | % | andel | % |
| Samhällsförvärvad pneumoni (CAP) | 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 | |
| | | andel | % | andel | % |
| 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 CAP och 2 IAI), 2 patienter i ceftriaxongruppen (2 CAP), och 1 patient med IAI i ticarcillin/klavulanat gruppen 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 dosering.

Arean under plasma-koncentrationskurvan (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 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion), 13,5 mikrog/ml 6 timmar efter dos och 2,5 mikrog/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 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion), 12,8 mikrog/ml 6 timmar efter dos och 3 mikrog/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 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion), 7 mikrog/ml 12 timmar efter dos och 1,1 mikrog/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 mikrog/ml (C_{max}) 0,5 timmar efter dos (avslutad infusion) och 6,2 mikrog/ml 12 timmar efter dos.

Distribution

Ertapenem är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner. Hos unga friska 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 3 månader till 12 år gamla och cirka 0,16 liter/kg hos pediatrika patienter 13-17 år gamla.

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 öppnad 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 isoformerna: 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 kraftigt nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Ertapenemkoncentrationer i plasma är jämförbara hos pediatrika patienter 13 till 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 till 17 år gamla patienter i allmänhet jämförbara med dem hos friska yngre 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 linearitet föreligger. En jämförelse av resultaten visar att med en dos om 1 g ertapenem dagligen uppnås en farmakokinetisk profil hos 13 till 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 patienter 3 månader till 12 år gamla 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 patienter 3 månader till 12 år gamla är ungefär 2 gånger högre jämfört med hos vuxna. Vid dosen 15 mg/kg var AUC-värdet och plasmakoncentrationer vid doseringsintervallets mittpunkt hos patienter 3 månader till 12 år gamla jämförbara med de hos yngre 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 till vuxna, är AUC för totalt (både bundet och fritt ertapenem) och fritt ertapenem jämförbara hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (Cl_{cr} 60 till 90 ml/min/1,73 m²) och den hos friska individer (åldrarna 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 (Cl_{cr} 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 kraftigt nedsatt njurfunktion (Cl_{cr} 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 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 barn med nedsatt njurfunktion.

Det finns otillräckliga data avseende säkerhet och effekt med ertapenem hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och patienter som kräver hemodialys för att stödja en doseringsrekommendation. Därför bör ertapenem inte användas hos dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, och toxiska effekter på reproduktion och utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Minskat neutrofilantal påträffades dock hos råttor som fick höga doser av ertapenem. Detta ansågs inte ha någon betydelse för säkerheten.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat (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 beredning

Rekonstituerade lösningar bör användas omgående.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning för utspädda lösningar (cirka 20 mg/ml ertapenem) har visats i 6 timmar vid 25°C eller i 24 timmar vid 2 till 8°C (i kylskåp). Lösningarna bör användas inom 4 timmar efter uttag från kylskåpet. Ertapenem AptaPharma lösning får ej frysas.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml, färglösa, klara, typ I glasinjektionsflaskor med en injektionspropp av klorbutylgummi och aluminium/lackad flip-off försegling.

Tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisning

Endast för engångsbruk.

Beredda lösningar bör spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) direkt efter färdigställande.

Färdigställande för intravenös administrering

Ertapenem AptaPharma måste beredas och sedan spädas före administrering.

Vuxna och ungdomar (13 - 17 års ålder)

Beredning

Lös upp innehållet i en Ertapenem AptaPharma 1 g injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) 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 natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %); eller

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

Infusion

Infundera under en period av 30 minuter.

Barn (3 månader till 12 års ålder)

Beredning

Lös upp innehållet i en Ertapenem AptaPharma 1 g injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) 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 (överskrid ej 1 g/dygn) till en infusionspåse med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) så en slutlig koncentration om 20 mg/ml eller lägre erhålls; eller

Till en injektionsflaska med spädningsvätska: För över en volym motsvarande 15 mg/kg kroppsvikt (överskrid ej 1 g/dygn) till en injektionsflaska med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) så en slutlig koncentration om 20 mg/ml eller lägre erhålls.

Infusion

Infundera under en period av 30 minuter.

Ertapenem AptaPharma är blandbart med intravenösa lösningar innehållande heparinnatrium och kaliumklorid.

De upplösta lösningarna bör inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgning före administrering när förpackningen så tillåter. Lösning med Ertapenem AptaPharma är färglös till svagt gul. Färgvariationer inom denna skala påverkar inte styrkan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43562

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.07.2024