

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 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 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 kreatiiniinipuhdistuma 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

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 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 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 Fresenius Kabi -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 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.

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.

Apuaine

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

Eriyispotilasryhmien 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 infektioita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 26 %:lla arvioitavissa olevista, ertapeneemillä hoidetuista potilaista oli vaikea tauti (määritelmä: lämpö ≥ 39 °C ja/tai bakteremia), 10 potilaalla oli bakteremia. Eräässä vatsaontelon sisäisiä infektioita 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 infektioon 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.

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).

Karbareemiryhmän 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 neutrofilien 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	
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)

	18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset	Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)
	<i>Tunteiden:</i> Mielentilan muutokset (mukaan lukien aggressio, sekavuus, desorientaatio, psyykkisen tilan muutokset)	
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>Tunteiden:</i> Hallusinaatiot, alentunut tajunnantaso, dyskinesia, myoklonus, kävelyhäiriö</p>	<p><i>Melko harvinainen:</i> Päänsärky</p> <p><i>Tunteiden:</i> Hallusinaatiot</p>
Silmät	<i>Harvinainen:</i> Kovakalvon häiriö	
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>	<i>Melko harvinainen:</i> Punastelu/kuumotus, verenpaineen nousu
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>Yleinen:</i> Ripuli</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Ulosteen värjäytyminen, meleena</p>

	18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset	Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)
	<i>Tuntematon:</i> Hampaiden värjäytyminen	
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 <i>Tuntematon:</i> Äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), lääkeainehottuma, 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	
Yleisoireet 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 kreatiiniipitoisuuden, seerumin ureapitoisuuden ja	<i>Yleinen:</i> ALAT- ja ASAT-arvojen nousu

	18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset	Lapset ja nuoret (3 kk – 17 v.)
	seerumin glukoosipitoisuuden nousu <i>Harvinainen:</i> Seerumin bikarbonaatti-, seerumin kreatiniini- ja seerumin kaliumpitoisuuden lasku; seerumin LDH-, fosfori- ja kaliumpitoisuuden 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 partiaalisen tromboplastiiniajan 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 partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, protrombiiniajan piteneminen, hemoglobiinipitoisuuden lasku
Virtsan perustutkimus	<i>Melko harvinainen:</i> Virtsan bakteerimäärän, virtsan valkosolumäärän, virtsan epiteelisolumäärän ja virtsan punasolumäärän nousu, hiiwasolujen 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-haittatasapainon 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 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 poriiinhuokosen 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-rajat (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 kefoksitiiniherkkyiden perusteella.

Huom.²: Streptokokkiryhvien A, B, C ja G karbapeneemiherkkyys on päätelty niiden bentsyylipenisilliiniherkkyiden perusteella.

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

Hoidon toteutuksessa on otettava huomioon myös mahdolliset paikalliset MIC-rajat.

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 infektioryvästyksiä. Seuraava taulukko on vain likimääräinen ohjeisto siitä, millä todennäköisyydellä kukin mikrobi on herkkä tai resistentti ertapeneemille.

<i>Yleisesti herkkät 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*
Lajit, joille hankittu resistenssi voi olla ongelma:
Grampositiiviset aerobit: Metisilliiniresistentit stafylokokit +#
Anaerobit: <i>Bacteroides fragilis</i> ja <i>B. fragilis</i> -ryhmän lajit*
Syynnäisesti resistentit organismit:
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 avohoitopenemonian 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/klavulaaniryhmässä, 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 %:in 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-isoentsymin (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 puoliintumisajan 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 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 farmakokineetiikkaa voitiin arvioida, olettaen että kaikki tämän ikäryhmän potilaat saivat 1 g:n annoksen, ekstrapoloitiin tuloksia laskettaessa annokseksi 1 g olettaen ertapeneemin farmakokineetiikan olevan lineaarinen. Tuloksia verrattaessa huomattiin, että farmakokineetiikka 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 farmakokineetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty. Koska ertapeneemi metaboloituu vain vähäisessä määrin maksassa, maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan sen farmakokineetiikkaan. 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 jäätyä.

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 hävittämiselle 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 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

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 injektiopullostasi 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

Liuota 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

22.10.2020