

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ertapenem Aptapharma 1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller ertapenemnatrium motsvarende 1 g ertapenem.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller cirka 137 mg natrium.

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.

Pediatrik 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 iaktas.

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 möjligen, troligen eller definitivt läkemedelsrelaterade) rapporterades hos cirka 20 % av patienterna behandlade med ertapenem. Behandlingen avbröts hos 1,3 % av patienterna beroende på biverkningar. Ytterligare 476 patienter fick 1 g ertapenem som enkeldos före operation i en klinisk studie avseende profylax mot infektioner i det område där kolorektalkirurgi utförts.

Hos patienter som endast fick ertapenem var de vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling plus uppföljning 14 dagar efter att behandlingen avslutats diarré (4,8 %), komplikationer vid infusionsvenen (4,5 %) och illamående (2,8 %).

Hos patienter som endast fick ertapenem var de vanligaste rapporterade laboratorieavvikelserna med respektive incidenser vid behandling plus uppföljning 14 dagar efter avslutad behandling: förhöjningar av ALAT (4,6 %), ASAT (4,6 %), alkaliska fosfataser (3,8 %) och trombocytantal (3 %).

Pediatrisk 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)

	Vuxna 18 år och äldre:	Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):
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	

	Vuxna 18 år och äldre:	Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga:</i> Insomnia, förvirring <i>Sällsynta:</i> Oro, ångest, depression <i>Ingen känd frekvens:</i> Förändrat sinnestillstånd (inklusive aggression, delirium, desorientering, förändrat sinnestillstånd)	<i>Ingen känd frekvens:</i> Förändrat sinnestillstånd (inklusive aggression)
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> Huvudvärk <i>Mindre vanliga:</i> Yrsel, somnolens, förändrad smakupplevelse, kramper (se avsnitt 4.4) <i>Sällsynta:</i> Tremor, synkope <i>Ingen känd frekvens:</i> Hallucinationer, sänkt medvetandegrad, dyskinesi, myoklonus, gångrubbning, encefalopati (se avsnitt 4.4)	<i>Mindre vanliga:</i> Huvudvärk <i>Ingen känd frekvens:</i> Hallucinationer
Ögon	<i>Sällsynta:</i> Skleral rubbning	
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i> Sinusbradykardi <i>Sällsynta:</i> Arytmi, takykardi	
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> Komplikation vid infusionsven, flebit/tromboflebit <i>Mindre vanliga:</i> Hypotension <i>Sällsynta:</i> Blödning, blodtrycksökning	<i>Mindre vanliga:</i> Värmevallningar, hypertension
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	<i>Mindre vanliga:</i> Dyspné, obehagskänsla i svalget <i>Sällsynta:</i> Nästäppa, hosta, näsblod, rassel/ronki, väsande Andning	
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> Diarré, illamående, kräkningar <i>Mindre vanliga:</i> Förstoppning, sura uppstötningar, muntorrhet, dyspepsi, buksmärta <i>Sällsynta:</i> Dysfagi, fekal inkontinens, pelviperitonit <i>Ingen känd frekvens:</i> missfärgning av tänder	<i>Vanliga:</i> Diarré. <i>Mindre vanliga:</i> Missfärgad feces, melena
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta:</i> Kolecystit, gulsot, Leversjukdom	

	Vuxna 18 år och äldre:	Barn och ungdomar (3 månader till 17 års ålder):
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> Utslag, klåda <i>Mindre vanliga:</i> Erytem, urtikaria <i>Sällsynta:</i> Dermatitis, deskvamation, allergisk vaskulit <i>Ingen känd frekvens:</i> Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS syndrom)	<i>Vanliga:</i> Blöjdermatit <i>Mindre vanliga:</i> Erytem, utslag, petekier
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

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

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 cellväggssyntes 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 resistent isolat, har resistens mot andra antibakteriella medel i karbapenemklassen setts hos några, men inte alla isolat. Ertapenem är mycket stabilt mot hydrolys av de flesta klasserna av betalaktamaser, inkluderande penicillinaser, cefalosporinaser och bredspektrum-betalaktamaser, men inte mot metallobetalaktamaser.

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

Resistens är ovanligt hos Enterobacteriaceae och ertapenem är i allmänhet aktivt mot de med bredspektrum-betalaktamaser (ESBL). Resistens kan dock observeras då bredspektrum-betalaktamaser eller andra potenta betalaktamaser (t ex AmpC-typer) finns i kombination med reducerad permeabilitet, orsakad av förlust av en eller flera yttre membranporiner, eller av 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 för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för ertapenem och listas här:

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

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.

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

Övriga:

Klamydia-arter

Mykoplasma-arter

Rickettsia-arter

Legionella-arter

* Aktivitet har visats i kliniska studier.

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

+ Frekvens av förvärd 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	%
Samhällsförvärd 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 högggradigt 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.

Pediatrisk 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, korregerades 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} cirka 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 pH-justering)

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, om inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

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.

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.

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

66148

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-09-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-18