

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INVANZ 1 g IM/IV enjeksiyon için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ertapenem 1 g (1,046 g ertapenem sodyum olarak)

Yardımcı maddeler:

Sodyum 1 g dozda 6.0 mEq (yaklaşık 137 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize toz

Flakon içerisinde enjeksiyon için steril liyofilize beyaz-beyazımsı tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tedavi

INVANZ, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu orta ve şiddetli enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli):

- Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar
- Komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları, osteomyelit olmayan diyabetik ayak enfeksiyonları
- Toplumdan edinilen pnömoni
- Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları
- Doğum sonrası endometriyit, septik abortus, postoperatif jinekolojik enfeksiyonlar dahil akut pelvis enfeksiyonları

Profilaksi

INVANZ erişkinlerde elektif kolorektal cerrahiden sonra operasyon bölgesinde enfeksiyonun önlenmesi (profilaksi) için endikedir.

Pediyatrik kullanım

INVANZ'ın 3 ay ile 17 yaş arası çocuk hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği erişkinlerde yürütülen uygun ve iyi kontrol edilmiş çalışmalardan sağlanan bulgular, çocuk hastaların farmakokinetik verileri ve aşağıdaki enfeksiyonları olan 3 ay – 17 yaş arası çocuk hastalarda yürütülen karşılaştırmalı-kontrollü çalışmaların ek verileriyle desteklenmektedir:

- Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar
- Komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları
- Toplumdan edinilen pnömoni
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları
- Akut pelvik enfeksiyonlar

Yeterli veri olmadığından, INVANZ'ın 3 aydan küçük bebeklerde kullanımı önerilmez.

BOS'a geçişi yeterli olmadığından, INVANZ'ın pediyatrik popülasyonda menenjit tedavisinde kullanılması önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

INVANZ'ın 13 yaş ve üzeri hastalardaki dozu günde bir kez 1 gramdır (g). INVANZ'ın 3 ay ile 12 yaş arası hastalardaki dozu günde iki kez 15 mg/kg'dır (günde 1 gramı aşmayınız).

Uygulama şekli:

İntravenöz veya intramüsküler yoldan uygulanır.

INVANZ, 14 güne kadar intravenöz infüzyon ya da 7 güne kadar intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

İntravenöz yoldan uygulanırken INVANZ 30 dakika içinde infüze edilmelidir.

INVANZ IM, intramüsküler uygulamanın uygun olduğu enfeksiyonlarda, intravenöz uygulamaya alternatif olarak kullanılabilir.

BAŞKA İLAÇLARLA KARIŞTIRMAYINIZ VEYA BİRLİKTE İNFÜZYON YAPMAYINIZ. DEKSTROZ (α-D-GLUKOZ) İÇEREN ÇÖZÜCÜLERİ KULLANMAYINIZ.

Aşağıdaki tablo INVANZ'ın tedavi önerilerini sunmaktadır.

| Böbrek fonksiyonu* ve vücut ağırlığı normal pediyatrik hastalar ve erişkin hastalar için tedavi kılavuzları | | | |
|---|--|---|---|
| Enfeksiyon | Günlük doz (IV veya IM) 13 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar ve erişkinler | Günlük doz (IV veya IM) 3 ay- 12 yaş arası pediyatrik hastalar | Toplam antimikrobiyal tedavinin önerilen süresi |
| Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar | 1 g | Günde iki kez 15 mg/kg [‡] | 5-14 gün |
| Komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil) [§] | 1 g | Günde iki kez 15 mg/kg [‡] | 7 -14 gün [¶] |
| Toplumdan edinilen pnömoni | 1 g | | 10-14 gün [#] |
| Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil) | 1 g | Günde iki kez 15 mg/kg [‡] | 10 -14 gün [#] |
| Akut pelvik enfeksiyonlar (doğum sonrası endometriyometrit, septik abortus ve postoperatif jinekolojik enfeksiyonlar dahil) | 1 g | Günde iki kez 15 mg/kg [‡] | 3-10 gün |
| | | Günde iki kez 15 mg/kg [‡] | |
| | | Günde iki kez 15 mg/kg [‡] | |

* kreatinin klerensi > 90 ml/dak/ 1.73 m² olarak tanımlanır.
[‡] günde 1 gram aşılmamalıdır
[§] INVANZ osteomyelitin eşlik ettiği diyabetik ayak enfeksiyonlarında incelenmemiştir
[¶] Diyabetik ayak enfeksiyonları olan erişkin hastalar 28 güne kadar tedavi aldılar (parenteral

veya parenteral + oral tedaviye geçiş)

tedavi süresi, en az 3 gün parenteral tedavi uygulanmasının ardından klinik iyileşme gösterildikten sonra uygun bir oral tedaviye muhtemel geçişi kapsar.

Aşağıdaki tablo INVANZ'ın profilaksi kılavuzlarını göstermektedir.

| Erişkinler için profilaksi kılavuzları | | |
|--|-------------------------------|--|
| Endikasyon | Günlük Doz (IV) Erişkinler | Toplam antimikrobiyal tedavinin önerilen süresi |
| Elektif kolorektal cerrahiden sonra operasyon bölgesinde enfeksiyon profilaksisi | 1 g | Cerrahi insizyondan 1 saat önce tek doz IV verilir |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

INVANZ böbrek yetmezliği olan erişkin hastalardaki enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Kreatinin klerensi >30 ml/dak/1.73 m² olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. İleri evrede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak/1.73 m²) ve son evre böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≤ 10 ml/dak/1.73 m²) olan erişkin hastalar günde 500 mg kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarla ilgili veri yoktur.

Hemodiyaliz hastaları: Hemodiyalize giren erişkin hastalara hemodiyalizden önceki 6 saat içinde INVANZ'ın önerilen günde 500 mg dozu verildiğinde, hemodiyaliz seansından sonra 150 mg'lık ek doz verilmesi önerilir. INVANZ hemodiyalizden 6 saat önce verirse, ek doza gerek yoktur. **Periton diyalizi veya hemofiltrasyon yapılan hastalara ilişkin veri yoktur. Hemodiyalize giren pediyatrik hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.**

Eğer sadece serum kreatinini biliniyorsa, aşağıdaki formül** kreatinin klerensini hesaplamak için kullanılabilir. Serum kreatinin, böbrek işlevinin kararlı durumunu temsil etmelidir:

$$\text{Erkekler} = \frac{(\text{kg cinsinden ağırlık}) \times (140 - \text{yıl olarak yaş})}{(72) \times \text{serum kreatinin (mg/100 ml)}}$$

$$\text{Kadınlar} = 0,85 \times \text{erkekler için hesaplanan değer}$$

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. 5.2. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER).

Pediyatrik popülasyon:

Yeterli veri olmadığından, INVANZ'ın 3 aydan küçük bebeklerde kullanımı önerilmez. BOS'a geçişi yeterli olmadığından, INVANZ'ın pediyatrik popülasyonda menenjit tedavisinde kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Bu ilacın ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atıldığı bilinmektedir ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda bu ilaç ile toksik reaksiyon riski daha fazla olabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalmış olabileceğinden doz seçiminde dikkatli olunması gerekir ve böbrek fonksiyonunu izlemek yararlı olabilir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yaşa (≥ 13) ve cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmez (bkz. 5.2 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER, *Hastalardaki karakteristik özellikler*).

** Cockcroft ve Gault denklemi: Cockcroft DW, Gault MH. Serum kreatinininden kreatinin klerensinin hesaplanması. *Nephron*. 1976

SOLÜSYONUN HAZIRLANMASI

3 ay -12 yaş arası çocuk hastalar:

Intravenöz uygulama için hazırlık:

BAŞKA İLAÇLARLA KARIŞTIRMAYINIZ VE BİRLİKTE İNFÜZYON YAPMAYINIZ. DEKSTROZ (α- D- GLUKOZ) İÇEREN ÇÖZÜCÜLERİ KULLANMAYINIZ. INVANZ, UYGULAMADAN ÖNCE SULANDIRILMALI VE SEYRELTİLMELİDİR.

1. 1 g INVANZ flakon, aşağıdakilerden biriyle (10 ml) sulandırılır: Enjeksiyonluk su, enjektabl %0,9'luk sodyum klorür ya da enjeksiyonluk bakteriyostatik su.
2. Çözünmesi için iyice çalkalanır; 15 mg/kg'a (vücut ağırlığı) eşit gelecek kadar hacim hemen çekilir (günde 1 gram aşılmamalıdır) ve 20 mg/ml veya daha düşük son konsantrasyona ulaşmak için enjektabl %0,9'luk sodyum klorür ile seyreltilir.
3. Hazırladıktan sonra 6 saat içinde infüzyon tamamlanmalıdır.

Intramüsküler uygulama için hazırlık:

INVANZ, UYGULAMADAN ÖNCE SULANDIRILMALIDIR.

1. 1g INVANZ flakon 3,2 ml %1,0 lidokain HCl Enjektabl*** ile (**adrenalinsiz**) sulandırılır. Solüsyon oluşana kadar iyice çalkalanır.
2. 15 mg/kg'a (vücut ağırlığı) eşit gelecek kadar hacim hemen çekilir (günde 1 gram aşılmamalıdır) ve büyük bir kas kütesinin içine (örn., gluteal kaslar veya uyluğun yan kısımları) derin intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.
3. Sulandırılan IM solüsyonu hazırlandıktan sonra 1 saat içinde kullanılmalıdır.

NOT : Bu şekilde hazırlanan solüsyon intravenöz uygulanmamalıdır.

Erişkinler ve çocuk hastalar (≥ 13 yaş)

Intravenöz uygulama için hazırlık:

BAŞKA İLAÇLARLA KARIŞTIRMAYINIZ VE BİRLİKTE İNFÜZYON YAPMAYINIZ. DEKSTROZ (α- D- GLUKOZ) İÇEREN ÇÖZÜCÜLERİ KULLANMAYINIZ. INVANZ, UYGULAMADAN ÖNCE SULANDIRILARAK SEYRELTİLMELİDİR.

1. 1 g INVANZ flakon, aşağıdakilerden biriyle (10 ml) sulandırılır: Enjeksiyonluk su, enjektabl %0,9'luk sodyum klorür ya da enjeksiyonluk bakteriyostatik su.
2. Çözünmesi için iyice çalkalanır ve sulandırılan flakonun içindekiler hemen 50 ml %0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonun içine aktarılır.
3. Hazırladıktan sonra 6 saat içinde infüzyonu tamamlanmalıdır.

Intramüsküler uygulama için hazırlık:

UYGULAMADAN ÖNCE INVANZ SULANDIRILMALIDIR.

1. 1g INVANZ flakon 3,2 ml %1,0 lidokain HCl Enjektabl*** ile (**adrenalinsiz**) sulandırılır. Solüsyon oluşana kadar iyice çalkalanır.
2. Flakonun içindeki hemen çekilir ve büyük bir kas kütesinin içine (örn., gluteal kas veya uyluğun yan kısımları) derin intramüsküler enjeksiyonla uygulanır.
3. Sulandırılan IM solüsyon hazırlandıktan sonra 1 saat içinde kullanılmalıdır.

*** Lidokain HCl için ürün bilgisine bakınız.

NOT : Bu şekilde hazırlanan solüsyon intravenöz uygulanmamalıdır.

Parenteral ilaçlar kullanılmadan önce partikül ve renk değişikliği açısından gözlemlenmelidir. INVANZ solüsyonları renksizden uçuk sarıya kadar değişir. Bu renk değişimi ilacın potansini etkilemez.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık
- Diğer karbapenem antibakteriyel ajanlardan herhangi birine aşırı duyarlılık
- Beta-laktam antibakteriyel ajanın (örn. penisilinler veya sefalosporinler) diğer herhangi bir türüne şiddetli aşırı duyarlılık (örn. anafilaktik reaksiyon, şiddetli deri reaksiyonu)
- Seyreltici olarak lidokain HCl'nin kullanımı nedeniyle, intramüsküler yoldan uygulanan INVANZ, amid türündeki lokal anestetiklere bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite

Beta-laktamlar ile tedavi edilen hastalarda ciddi ve bazen ölümlü sonuçlanan aşırı duyarlılık (anafilaksi) reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar çoklu alerjenlere karşı duyarlılık öyküsü olan kişilerde daha fazla ortaya çıkma eğilimi gösterir. INVANZ ile tedaviye başlanmadan önce penisilinler, sefalosporinler, diğer beta-laktamlar ve diğer alerjenlere karşı geçmişteki aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatle araştırılmalıdır (bkz. bölüm 4.3). Alerjik bir reaksiyon geliştiğinde INVANZ hemen kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Ciddi anafilaktik reaksiyonlar acil tedavi gerektirir.

Süperenfeksiyon

INVANZ'ın uzun süre kullanımı duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine yol açabilir. Hastanın durumunun izlenerek tekrar değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon gelişirse uygun önlemler alınmalıdır.

İntramüsküler uygulama

INVANZ'ı intramüsküler olarak uygularken, yanlışlıkla damar içine enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Lidokain HCl, INVANZ'ın intramüsküler uygulamasında kullanılan çözücüdür. İlave önlemler için lidokain HCl'nin ürün bilgilerine bakınız.

Antibiyotikle ilişkili kolit

Ertapenem ile antibiyotikle ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit rapor edilmiştir ve şiddeti hafif ila yaşamı tehdit edici arasında değişebilir. Bu nedenle, antibakteriyel ajanların uygulanmasından sonra ishal görülen tüm hastalarda bu tanının değerlendirilmesi önemlidir. INVANZ ile tedavinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* için belirli bir tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristaltizmi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Nöbetler

Tedavi sırasında veya 14 günlük takip döneminde, ertapenem (günde bir kez 1 g) ile tedavi edilen yetişkin hastalara yönelik klinik inceleme sırasında nöbetler rapor edilmiştir. Nöbetler, en yaygın olarak yaşlı hastalarda ve önceden merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları (örn. beyin lezyonları veya nöbet hikayesi) olan ve/veya böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrası ortamda benzer bulgular görülmüştür.

Valproik asit ile eşzamanlı kullanım

Ertapenem ve valproik asit/sodyum valproatın eşzamanlı kullanımını önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5)

Optimum düzeyin altında maruziyet

Mevcut verilere dayanarak, 4 saati aşan cerrahi müdahalelere ilişkin birkaç vakada, hastaların optimum düzeyin altında ertapenem konsantrasyonlarına ve sonuç olarak da potansiyel tedavi başarısızlığına ilişkin riske maruz kalma olasılığı göz ardı edilemez. Bu nedenle, bu tür olağandışı vakalarda dikkatli olunmalıdır.

Yardımcı Madde

Bu tıbbi ürün, her 1 g'ında yaklaşık 6.0 mEq (yaklaşık 137 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlarda kullanıma yönelik hususlar

Şiddetli enfeksiyonların tedavisinde ertapenem kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Toplumdan edinilen pnömoninin tedavisine yönelik klinik çalışmalarda, ertapenem ile tedavi edilen, değerlendirilebilir hastaların % 25'inde yetişkinlerde şiddetli hastalık görülmüştür (pnömoni şiddeti indeksi > III olarak tanımlanır). Akut jinekolojik enfeksiyonların tedavisine yönelik bir klinik çalışmada, ertapenem ile tedavi edilen, değerlendirilebilir hastaların % 26'sında, yetişkinlerde şiddetli hastalık görülmüştür (>39°C vücut sıcaklığı ve/veya bakteriyemi); on hastada ise bakteriyemi görülmüştür. İntra-abdominal enfeksiyonların tedavisine yönelik bir klinik çalışmada ertapenem ile tedavi edilen değerlendirilebilir hastaların %30'unda, yetişkinlerde yaygın peritonit, %39'unda ise mide, duodenum, ince bağırsak, kolon ve safra kesesi dahil apandis dışındaki bölgeleri içeren enfeksiyonlar görülmüştür. APACHE II skorları >15 olan, çalışmaya kaydedilmiş, değerlendirilebilir nitelikte sınırlı sayıda hasta mevcuttur ve bu hastalarda etkililik belirlenmemiştir.

Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'den kaynaklanan, toplumdan edinilen pnömoninin tedavisinde INVANZ'ın etkililiği belirlenmemiştir.

Eşzamanlı osteomyelit ile birlikte diyabetik ayak enfeksiyonlarında, ertapenemin etkililiği belirlenmemiştir.

2 yaşından küçük çocuklarda, ertapenem ile nispeten az sayıda deneyim mevcuttur. Bu yaş grubunda, enfekte eden organizma(lar)nın ertapeneme duyarlılığını belirlemek için özel dikkat gösterilmelidir. 3 aylıktan küçük çocuklara yönelik veri mevcut değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünlerin CYP aracılı klirensinin veya P-glikoprotein aracılı klerensinin inhibisyonundan kaynaklanan etkileşim olasılığı çok düşüktür (bkz. bölüm 5.2).

Valproik asit düzeylerinde terapötik aralığın altına düşebilecek azalmalar, valproik asit karbapenem ajanlarıyla birlikte uygulandığında rapor edilmiştir. Düşük düzeylerde valproik asit, nöbet kontrolünün yetersiz olmasına yol açabilir; bu nedenle, ertapenem ile valproik asit/sodyum valproatın eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir ve alternatif antibakteriyel veya antikonvülzan tedaviler düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Irk

Ertapenemin plazma konsantrasyonları erkek ve kadınlarda karşılaştırılabilir.

Geriyatrik popülasyon

Ertapenemin 1 g ya da 2 g intravenöz dozda uygulanmasında plazma konstrasyonları sırasıyla (yaklaşık %39 ve %22) sağlıklı yetişkinlerde (≥ 65 yaş) genç erişkinlere göre (<65 yaş) biraz daha yüksektir. Şiddetli renal yetmezlik yokluğunda, yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Günde 1 g intravenöz doz sonrası, 13-17 yaş arası pediyatrik hastalar ve yetişkinlerde ertapenemin plazma konsantrasyonları karşılaştırılabilir.

20 mg/kg doz sonrası (maksimum 1 g doz) 13-17 yaş arası hastalarda farmakokinetik parametre değerleri benzerdir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B.

INVANZ'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda gebelik, embriyofetal gelişim, doğum sırasında veya sonrasında gelişim açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri görülmektedir. Bununla birlikte, potansiyel yarar fetüse yönelik olası riske ağır basmadığı sürece, ertapenem gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Ertapenem anne sütüne geçer. INVANZ emziren bir kadına uygulandığında dikkatli olunmalıdır. INVANZ emziren annelere yalnızca beklenen yarar riskten fazla olduğunda uygulanmalıdır. Bebeğe yönelik advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, anneler ertapenem alırken bebek emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Ertapenem kullanımının erkek ve kadınlarda fertilite üzerindeki etkisine ilişkin yeterli ve iyi kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Klinik öncesi çalışmalar, fertilite açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri belirtmemektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler konusunda bir çalışma yapılmamıştır. INVANZ, hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Hastalara, INVANZ ile baş dönmesi ve somnolansın rapor edildiği bildirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Erişkinler

Klinik çalışmalara ertapenem ile tedavi edilen toplam hasta sayısı 2.200'ün üzerindedir; bu hastaların 2.150'sinden fazlası 1 g ertapenem dozu almıştır. Ertapenem ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'sinde advers reaksiyonlar (yani, araştırmacı tarafından büyük olasılıkla,

muhtemelen veya kesinlikle tıbbi ürünle ilişkili olduğu kabul edilen) rapor edilmiştir. Tedavi, hastaların %1,3'ünde advers reaksiyonlar nedeniyle kesilmiştir. 476 hasta daha, kolorektal cerrahi sonrası cerrahi bölge enfeksiyonlarının profilaksisi için klinik çalışmada cerrahi öncesi 1 g tek doz halinde ertapenem almıştır.

Yalnızca INVANZ alan hastalarda tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra 14 günlük takip sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar diyare (%4,8), infüzyona bağlı ven komplikasyonu (%4,5) ve bulantıdır (%2,8).

Yalnızca INVANZ alan hastalarda, tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra 14 günlük takip sırasında en sık olarak bildirilen laboratuvar anormallikleri ve ilgili insidans oranları şunlardır: ALT (%4,6), AST (%4,6), alkalın fosfataz (%3,8) ve trombosit sayımında (%3,0) yükselmeler.

Pediyatrik popülasyon (3 aylık ila 17 yaş arasındaki çocuklar):

Klinik çalışmalarda ertapenem ile tedavi edilen toplam hasta sayısı 384'tür. Genel güvenlilik profili, yetişkin hastalarinkine karşılaştırılabilir. Ertapenem ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20,8'inde advers reaksiyonlar (yani, araştırmacı tarafından büyük olasılıkla, muhtemelen veya kesinlikle tıbbi ürünle ilişkili olduğu kabul edilen) rapor edilmiştir. Tedavi, hastaların %0,5'inde advers reaksiyonlar nedeniyle kesilmiştir.

Yalnızca INVANZ alan hastalarda, tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra 14 günlük takip sırasında en sık olarak bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır: diyare (%5,2) ve infüzyon bölgesinde ağrı (%6,1).

Yalnızca INVANZ alan hastalarda, tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra 14 günlük takip sırasında en sık olarak bildirilen laboratuvar anormallikleri ve ilgili insidans oranları şunlardır: nötrofil sayımında (%3,0) azalmalar ve ALT (%2,9) ve AST'de (%2,8) yükselmeler.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Yalnızca INVANZ alan hastalarda, tedavi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra 14 günlük takip sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); Çok seyrek ($< 1/10000$); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| | <i>18 yaş ve üzeri yetişkinler</i> | <i>Çocuklar ve adolesanlar (3 aylık ila 17 yaşında)</i> |
|--|--|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | <i>Yaygın olmayan:</i> Oral kandidiyazis, kandidiyazis, fungal enfeksiyon, psödomembranöz enterokolit, vajinit <i>Seyrek:</i> Pnömoni, dermatomikoz, operasyon sonrası yara enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu | |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | <i>Seyrek:</i> Nötropeni, trombositopeni | |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | <i>Seyrek:</i> Alerji <i>Bilinmiyor:</i> Anafilaktoid reaksiyonlar dahil anafilaksi | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | <i>Yaygın olmayan:</i> Anoreksi <i>Seyrek:</i> Hipoglisemi | |
| Psikiyatrik hastalıklar | <i>Yaygın olmayan:</i> Uykusuzluk, zihin karışıklığı <i>Seyrek:</i> Ajitasyon, anksiyete, depresyon <i>Bilinmiyor:</i> Zihinsel durumda değişiklik (agresyon, deliryum, oryantasyon bozukluğu, zihinsel durumda değişiklikler dahil) | <i>Bilinmiyor:</i> Zihinsel durumda değişiklik (agresyon dahil) |
| Sinir sistemi hastalıkları | <i>Yaygın:</i> Baş ağrısı <i>Yaygın olmayan:</i> Baş dönmesi, somnolans, tat almada anormallik, nöbet (bkz. bölüm 4.4) <i>Seyrek:</i> Titreme, senkop <i>Bilinmiyor:</i> Halüsinasyonlar, bilinçte inhibisyon, diskinezi, miyoklonus, yürüyüş bozukluğu | <i>Yaygın olmayan:</i> Baş ağrısı <i>Bilinmiyor:</i> Halüsinasyonlar |
| Göz hastalıkları | <i>Seyrek:</i> Skleral bozukluk | |
| Kardiyak hastalıkları | <i>Yaygın olmayan:</i> Sinüs bradikardi <i>Seyrek:</i> Aritmi, taşikardi | |
| Vasküler hastalıkları | <i>Yaygın:</i> İnfüze edilen damarda komplikasyon, flebit/tromboflebit <i>Yaygın olmayan:</i> Hipotansiyon <i>Seyrek:</i> Kanama, kan basıncında yükselme | <i>Yaygın olmayan:</i> Sıcak basması, hipertansiyon. |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları | <i>Yaygın olmayan:</i> Dispne, farengeal rahatsızlık <i>Seyrek:</i> Burun tıkanıklığı, öksürük, epistaksi, raller/ronkus, hırıltı | |

| | | |
|---|---|--|
| Gastrointestinal hastalıkları | <i>Yaygın:</i> İshal, bulantı, kusma. <i>Yaygın olmayan:</i> Kabızlık, asit regürjitasyonu, ağız kuruluğu, dispepsi, abdominal ağrı <i>Seyrek:</i> Disfaji, fekal inkontinans, pelvik peritonit <i>Bilinmeyen:</i> dışlerde renk değişimi | <i>Yaygın:</i> İshal <i>Yaygın olmayan:</i> Dışkıda renk değişimi, melena |
| Hepato-bilier hastalıkları | <i>Seyrek:</i> Kolesistit, sarılık, karaciğer bozukluğu | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | <i>Yaygın:</i> Döküntü, kaşıntı <i>Yaygın olmayan:</i> Eritem, ürtiker <i>Seyrek:</i> Dermatit, deskuamasyon <i>Bilinmiyor:</i> Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), Eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu) | <i>Yaygın:</i> Bez dermatiti <i>Yaygın olmayan:</i> Eritem, döküntü, peteşi |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | <i>Seyrek:</i> Kas krampı, omuz ağrısı. <i>Bilinmiyor:</i> Kas güçsüzlüğü | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | <i>Seyrek:</i> Böbrek yetmezliği, akut renal yetmezlik | |
| Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar | <i>Seyrek:</i> Abortus | |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | <i>Seyrek:</i> Genital kanama | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları | <i>Yaygın olmayan:</i> Ekstravazasyon, asteni/bitkinlik, ateş, ödem/şişme, göğüs ağrısı <i>Seyrek:</i> Enjeksiyon yerinde sertleşme, kırıklık | <i>Yaygın:</i> İnfüzyon yerinde ağrı <i>Yaygın olmayan:</i> İnfüzyon yerinde yanma, infüzyon yerinde kaşıntı, infüzyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde eritem ve infüzyon yerinde sıcaklık |
| Araştırmalar/Laboratuvar teknikleri | | |
| Biyokimya | <i>Yaygın:</i> ALT, AST, alkalın fosfatazda yükselmeler <i>Yaygın olmayan:</i> Total serum bilirubinde, direkt serum bilirubinde, indirekt serum bilirubinde, serum kreatininde, serum ürede ve serum glikozunda artışlar | <i>Yaygın:</i> ALT ve AST'de yükselmeler |

| | | |
|----------------------|---|---|
| | <i>Seyrek:</i> Serum bikarbonat, serum kreatinin ve serum potasyumda azalmalar; serum LDH düzeyinde, serum fosfor ve serum potasyumda artış | |
| Hematoloji | <i>Yaygın:</i> Trombosit sayımında yükselme <i>Yaygın olmayan:</i> Beyaz kan hücrelerinde, trombosit sayımında, segmente nötrofillerde, hemoglobinde ve hematokritte azalmalar; eozinofillerde, aktive parsiyel tromboplastin zamanında, protrombin zamanında, segmente nötrofillerde ve beyaz kan hücrelerinde artışlar <i>Seyrek:</i> Lenfositlerde azalma; band nötrofillerde, lenfositlerde metamiyelositlerde, monositlerde, miyelositlerde, atipik lenfositlerde artışlar | <i>Yaygın:</i> Nötrofil sayımında azalmalar <i>Yaygın olmayan:</i> Trombosit sayımında, aktive parsiyel tromboplastin zamanında, protrombin zamanında artışlar; hemoglobinde azalmalar |
| İdrar analizi | <i>Yaygın olmayan:</i> İdrarda bakterilere, idrarda beyaz kan hücrelerine, idrarda epitelyal hücrelere ve idrarda kırmızı kan hücrelerine ilişkin artışlar; idrarda maya varlığı <i>Seyrek:</i> Ürobilinojende artış | |
| Muhtelif | <i>Yaygın olmayan:</i> Pozitif <i>Clostridium difficile</i> toksini | |

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ertapenem ile doz aşımının tedavisi için spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Ertapenem ile doz aşımı pek muhtemel değildir. Sağlıklı erişkin gönüllülere 8 gün boyunca 3 gram tek doz ertapenemin intravenöz uygulanması anlamlı toksisiteye yol açmamıştır. Erişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda, günde en fazla 3 g yanlılıkla uygulama, klinik açıdan önemli advers reaksiyonlara yol açmamıştır. Çocuklarda yürütülen klinik çalışmalarda 40 mg/kg ve maksimum 2 grama kadar tek doz IV toksisiteye yol açmamıştır.

Ancak doz aşımı halinde, INVANZ ile tedavi kesilmeli ve ilaç böbreklerden atılana kadar genel destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Ertapenem büyük ölçüde hemodiyalizle uzaklaştırılabilir (bkz. bölüm 5.2); ancak doz aşımı tedavisi için hemodiyaliz kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, Karbapenemler

ATC kodu: J01D-H03

Genel özellikler

Etki mekanizması

Ertapenem, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP'ler) bağlandıktan sonra bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eder. *Escherichia coli*'de, afinite PBP 2 ve 3'te en güçlü düzeydedir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik (PK/PD) ilişkisi

Diğer beta-laktam antimikrobiyal ajanlara benzer şekilde, ertapenemin plazma konsantrasyonunun enfekte eden organizmanın MIC'sini aşma süresinin, klinik öncesi PK/PD çalışmalarındaki etkililikle en iyi şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Direnç mekanizması

Ertapeneme duyarlı olduğu kabul edilen türlerde, direnç Avrupa'daki gözetim çalışmalarında yaygın değildir. Dirençli izolatlarda, karbapenem sınıfında diğer antibakteriyel ajanlara direnç, izolatların tümünde olmasa da bazılarında görülmüştür. Ertapenem; penisilinaz, sefalosporinazlar ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar dahil ancak metallo-beta-laktamazlar hariç olmak üzere, beta-laktamazların çoğu sınıfında hidrolize karşı etkili şekilde stabildir.

Metisiline dirençli staphylococci ve enterococci, hedef PBP duyarsızlığı nedeniyle ertapeneme karşı dirençlidir; *P. aeruginosa* ve diğer fermantatif olmayan bakteriler, muhtemelen sınırlı penetrasyon ve aktif eflü nedeniyle genelde dirençlidir.

Direnç Enterobacteriaceae'de yaygın değildir ve ertapenem, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlarda (ESBL'ler) genelde aktiftir. Bununla birlikte, ESBL'ler veya diğer potent beta-laktamazlar (örn. AmpC türleri) azalmış geçirgenlikle birlikte var olduğunda, direnç gözlemlenebilir; direnç, bir ya da birden fazla dış membran porini veya artan dışarı atılmayla gelişir. Ayrıca direnç, karbapenemi hidrolize eden anlamlı düzeyde aktivite ile beta-laktamazların alımı yoluyla da artabilir (örn. IMP ve VIM metallo-beta-laktamazlar veya KPC türleri); ancak bunlar nadir görülür.

Ertapenemin etki mekanizması; kinolonlar, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinler gibi diğer antibiyotik sınıflarındakinden farklılık gösterir. Ertapenem ile bu maddeler arasında hedef bazlı bir çapraz direnç yoktur. Bununla birlikte, mekanizmanın bazı bileşiklere ve/veya dışarı atım (efflux) pompasına geçirgenliği olduğunda, mikroorganizmalar, birden fazla antibakteriyel ajan sınıfına direnç gösterebilir.

Kesme noktaları

EUCAST MIC kesme noktaları şunlardır:

- *Enterobacterales*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- *M. catarrhalis*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- Gram negatif anaeroblar: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- Gram pozitif anaeroblar: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$

- *Viridans grubu streptococci*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$
- *Türlerle ilgili olmayan kesme noktaları*: $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ ve $R > 0,5 \text{ mg/L}$

(Not: *Staphylococci*'nin ertapeneme duyarlılığı, metisilin duyarlılığından ve grup A, B, C ve G streptococci duyarlılığı, benzilpenisilin duyarlılığından elde edilir)

Reçete yazan kişilere, varsa lokal MIC kesme noktalarıyla ilgili danışılması gerektiği bildirilmelidir.

Mikrobiyolojik duyarlılık

Edinilmiş direnç prevalansı coğrafi olarak değişebilir; özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi etme sırasında, seçilmiş türlere ilişkin süre ve dirence ilişkin lokal bilgiler istenmektedir. Karbapeneme dirençli organizmalardan kaynaklanan lokalize enfeksiyon kümesi Avrupa Birliği'nde rapor edilmiştir. Aşağıdaki bilgiler, mikroorganizmanın ertapeneme duyarlı olma olasılığıyla ilgili yalnızca yaklaşık kılavuz bilgiler sağlamaktadır.

| | |
|--|--|
| <i>Yaygın biçimde duyarlı türler:</i> | |
| Gram pozitif aeroblar: Metisiline duyarlı staphylococci (<i>Staphylococcus aureus</i> dahil)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i> | |
| Gram negatif aeroblar: <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> | |
| Anaeroblar: <i>Clostridium</i> türleri (<i>C. Difficile</i> hariç)* <i>Eubacterium</i> türleri* <i>Fusobacterium</i> türleri* <i>Peptostreptococcus</i> türleri* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> türleri* | |
| <i>Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler:</i> | |
| Gram-pozitif aeroblar Metisiline dirençli staphylococci ++ Anaeroblar: Bacteroides fragilis ve B.fragilis Grubunda yer alan ürünler | |

| | |
|---|--|
| Doğal olarak dirençli organizmalar: | |
| Gram pozitif aeroblar: <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ve <i>Enterococcus faecium</i> dahil Enterococci | |
| Gram negatif aeroblar: <i>Aeromonas</i> türleri <i>Acinetobacter</i> türleri <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | |
| Anaeroblar: <i>Lactobacillus</i> türleri | |
| Diğer: <i>Chlamydia</i> türleri <i>Mycoplasma</i> türleri <i>Rickettsia</i> türleri <i>Legionella</i> türleri | |

* Aktivite, klinik çalışmalarda tatmin edici biçimde gösterilmiştir.

† Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'den kaynaklanan, toplumdan edinilen pnömoninin tedavisinde INVANZ'ın etkililiği belirlenmemiştir.

+ bazı Üye Devletlerde edinilmiş direnç sıklığı > %50

Metisiline dirençli staphylococci (MRSA dahil) beta-laktamlara her zaman dirençlidir.

Klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler

Pediyatrik Çalışmalarda Etkililik

Ertapenem, 3 aylık ila 17 yaşındaki hastalarda, randomize, karşılaştırmalı, çok merkezli çalışmalarda, öncelikle pediyatrik güvenlik, ikinci olarak da etkililik açısından değerlendirilmiştir.

Klinik MITT popülasyonunda, tedavi sonrası vizitte, klinik yanıt değerlendirmesi olumlu olan hasta oranı, aşağıda gösterilmektedir:

| Hastalık Grubu [†] | Yaş Grubu | Ertapenem | | Seftriakson | |
|------------------------------------|----------------|-----------|-------|-----------------------|-------|
| | | n/m | % | n/m | % |
| Toplumdan Edinilen Pnömoni (CAP) | 3 ila 23 aylık | 31/35 | 88,6 | 13/13 | 100,0 |
| | 2 ila 12 yaş | 55/57 | 96,5 | 16/17 | 94,1 |
| | 13 ila 17 yaş | 3/3 | 100,0 | 3/3 | 100,0 |
| Hastalık Grubu | Yaş Grubu | Ertapenem | | Tikarsilin/klavulanat | |
| | | n/m | % | n/m | % |
| İntraabdominal Enfeksiyonlar (IAI) | 2 ila 12 yaş | 28/34 | 82,4 | 7/9 | 77,8 |
| | 13 ila 17 yaş | 15/16 | 93,8 | 4/6 | 66,7 |
| Akut Pelvik Enfeksiyonlar (API) | 13 ila 17 yaş | 25/25 | 100,0 | 8/8 | 100,0 |

[†] Bu, ertapenem grubundaki 9 hastayı (7 CAP ve 2 IAI), seftriakson grubundaki 2 hastayı (2 CAP) ve tikarsilin/klavulanat grubunda çalışmaya girişte sekonder bakteremisi ve IAI'si olan 1 hastayı kapsar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Plazma konsantrasyonları

Sağlıklı genç erişkinlerdeki (25-45 yaş arası) 1 g ertapenem dozunun tek bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonunu takiben ertapenem plazma konsantrasyonları 0.5 saat sonra (infüzyon sonu) 155 mikrogram/ml (C_{maks}), 12 saat sonra 9 mikrogram/ml ve 24 saat sonra 1 mikrogram/ml'dir.

Yetişkinlerde ertapenem'in plazma konsantrasyon eğrisi altındaki alan (EAA), 0,5 ila 2 g doz aralığında neredeyse doz orantılı olarak artar. Yetişkinlerde günde 0,5 ila 2 g arasında değişen çoklu intravenöz dozları takiben ertapenem birikimi olmaz.

3 ay ile 23 ay arasındaki hastalarda 15 mg/kg ertapenem dozunun (maksimum 1 g doza kadar) tek bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonunu takiben ertapenem plazma konsantrasyonları 0.5 saat sonra (infüzyonun sonu) 103,8 mikrogram/ml (C_{maks}), 6 saat sonra 13,5 mikrogram/ml ve 12 saat sonra 2,5 mikrogram/ml'dir.

2 ila 12 yaş arasındaki hastalarda 15 mg/kg ertapenem dozunun (maksimum 1 g doza kadar) tek bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonunu takiben ertapenem plazma konsantrasyonları 0.5 saat sonra (infüzyonun sonu) 113,2 mikrogram/ml (C_{maks}), 6 saat sonra 12,8 mikrogram/ml ve 12 saat sonra 3,0 mikrogram/ml'dir.

13 ila 17 yaş arasındaki hastalarda 20 mg/kg ertapenem dozunun (maksimum 1 g doza kadar) tek bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonunu takiben ertapenem plazma konsantrasyonları 0.5 saat sonra (infüzyonun sonu) 170,4 mikrogram/ml (C_{maks}), 12 saat sonra 7,0 mikrogram/ml ve 24 saat sonra 1,1 mikrogram/ml'dir.

13-17 yaş arası üç hastada 1 g ertapenem dozunun tek bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonunu takiben ertapenem plazma konsantrasyonları 0.5 saat sonra (infüzyonun sonu) 155,9 mikrogram/ml (C_{maks}), 12 saat sonra 6,2 mikrogram/ml'dir.

Emilim:

%1 lidokain HCL enjektabl, USP (adrenalinsiz serum fizyolojik) ile hazırlanan ertapenem önerilen 1 g dozda intramusküler (İM) uygulamayı takiben hemen hemen tamamen emilir. Ortalama biyoyararlanım yaklaşık %90'dır. Günde 1 g dozun İM uygulanmasından sonra ortalama zirve plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) yaklaşık 2.3 saat (T_{maks}) içinde ulaşılır.

Dağılım:

Ertapenem insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Sağlıklı genç yetişkinlerde (25-40 yaş arası), ertapenemin proteinlere bağlanması plazma konsantrasyonları yükseldikçe azalır; yaklaşık 50 mcg (mikrogram)/ml'den düşük plazma konsantrasyonunda bağlanma oranı yaklaşık %95 iken, yaklaşık 155 mikrogram/ml plazma konsantrasyonunda (1 g intravenöz dozdan sonra infüzyonun bitiminde ulaşılan ortalama konsantrasyon) bağlanma oranı yaklaşık %92 olmuştur.

Ertapenemin dağılım hacmi (V_{dss}) yetişkinlerde yaklaşık 8 litre (0,11 litre/kg) iken 3 ay – 12 yaş arası pediyatrik hastalarda yaklaşık 0,2 litre/kg ve 13-17 yaş arası pediyatrik hastalarda yaklaşık 0,16 litre/kg'dır.

Günde bir kez 1 g'lık intravenöz dozların üçüncü gününde, her bir numune alım noktasında yetişkinlerin vezikül (içi sıvı dolu deri kabarcığı) sıvısında elde edilen ertapenem konsantrasyonları vezikül sıvısındaki EAA'nın plazmadaki EAA'ya oranının 0,61 olduğunu göstermiştir.

In vitro çalışmalar, ertapenemin proteinlere yüksek oranda bağlanan tıbbi ürünlerin (varfarin, etinil östradiol ve noretindron) plazma proteinlerine bağlanma oranı üzerindeki etkisinin küçük olduğunu göstermektedir. 1 g dozun ardından zirve plazma ertapenem konsantrasyonunda bağlanma oranındaki değişiklik <%12 olarak bulunmuştur. *In vivo* koşullarda, probenesid (6 saatte bir 500 mg) 1 g tek intravenöz doz uygulanan gönüllülerde infüzyonun sonunda ertapenemin plazmadaki bağlanmış fraksiyonunu yaklaşık %91'den yaklaşık %87'ye düşürmüştür. Bu değişikliğin etkisinin geçici olması beklenmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma bakımından, ertapenemin başka bir tıbbi ürünün yerini alması veya başka bir tıbbi ürünün ertapenemin yerini almasından kaynaklanan klinik yönden anlamlı bir etkileşim olasılığı bulunmamaktadır.

In vitro çalışmalar, ertapenemin digoksin veya vinblastinin P-glikoprotein aracılı taşınmasını inhibe etmediğini ve ertapenemin P-glikoprotein aracılı taşıma için bir substrat olmadığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı genç erişkinlerde (23-49 yaş arası) radyoaktif olarak işaretlenmiş/ etiketlenmiş Ertapenem 1 g IV infüzyonundan sonra plazma radyoaktivitesi esas olarak ertapenemden oluşmaktaydı (%94). Ertapenemin en önemli metaboliti beta-laktam halkasının dehidropeptidaz-I-aracılı hidrolizi ile oluşan inaktif açık halk a türevidir.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalarda, ertapenemin, herhangi bir 6 major CYP izoformu (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aracılığıyla olan metabolizmayı inhibe etmediği görülmüştür.

Eliminasyon:

Radyoaktif olarak işaretlenmiş/ etiketlenmiş ertapenem 1 g IV dozundan sonra sağlıklı genç erişkinlerde (23-49 yaş arası), yaklaşık %80'i idrarda, %10'u feçeste bulunmuştur. İdrardaki %80'nin yaklaşık %38'i değişmemiş ilaç olarak ve yaklaşık %37'si açık halka metaboliti olarak atılır.

1 g intravenöz dozu verilen genç yetişkin hastalarda (18 ila 49 yaş arası) ve 13 ila 17 yaşındaki hastalarda, ortalama plazma yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. 3 aylık ila 12 yaşındaki çocuklarda ortalama plazma yarı ömrü yaklaşık 2.5 saattir. İdrarda ortalama ertapenem konsantrasyonları, doz sonrası 0 ila 2 saatlik dönemde 984 mikrogram/ml'yi, uygulamadan sonra 12 ila 24 saatlik dönemde ise 52 mikrogram/ml'yi aşar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Yetişkinlerde tek bir 1 g intravenöz ertapenem dozunun ardından, toplam ertapenem (bağlı ve bağlanmamış) ve bağlanmamış ertapenem EAA'ları sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalara (Cl_{cr} 60 ila 90 ml / dk / $1.73 m^2$) benzerdir (25-82 yaş arası). Toplam ertapenem ve bağlanmamış ertapenem EAA'ları sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında orta derecede böbrek yetmezliği (Cl_{cr} 31 ila 59 ml / dk / $1.73 m^2$) yaklaşık olarak 1.5 kat ve 1.8 kat arttı. Toplam ertapenem ve bağlı olmayan ertapenem EAA'ları sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (Cl_{cr} 5 ila 30 ml /

dk / 1.73 m²) sırasıyla yaklaşık 2.6 kat ve 3.4 kat, artar. Hemodiyaliz gerektiren hastalarda, diyaliz seanslarında sırasıyla yaklaşık 2.9 kat ve 6.0 kat artmış olan toplam ertapenem ve bağlı olmayan ertapenemin EAA'ları, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında artar. Bir hemodiyaliz oturumundan hemen önce verilen tek bir 1 g intravenöz dozdan sonra, diyalizatta dozun yaklaşık % 30'u geri kazanılır. Böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda ertapenemin güvenilirliği ve etkinliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır ve bir doz önerisini desteklemek için hemodiyaliz gerektiren hastalar bulunmaktadır. Bu nedenle ertapenem bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ertapenemin farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir. Ertapenemin karaciğer metabolizmasının limitli içeriği dolayısıyla, farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinden dolayı etkilenmesi beklenmez. Dolayısıyla, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir.

Çocuklar:

Ertapenemin plazma konsantrasyonları günde bir kez 1 g intravenöz dozdan sonra 13-17 yaş arası pediatrik hastalarda ve erişkinlerde benzerdir.

20 mg/kg dozdan sonra (maksimum 1 g doza kadar) 13-17 yaş arası hastalarda farmakokinetik parametre değerleri sağlıklı genç erişkinlerdekiyle genel olarak benzerdir. Bu yaş grubundaki tüm hastaların 1 g doz alması durumunda, farmakokinetik verilere ilişkin bir tahmin sunmak için, farmakokinetik veriler, doğrusallık varsayılarak 1 g doz için ayarlanarak hesaplanmıştır. Sonuçların karşılaştırması, günde bir kez 1 g ertapenem dozu ile, 13 ila 17 yaşındaki hastalarda yetişkinlerinkine karşılaştırılabilir bir farmakokinetik profil elde edildiğini göstermektedir. EAA oranları (13 ila 17 yaş/yetişkinler), infüzyon sonu konsantrasyon ve dozlama aralığının orta noktasındaki konsantrasyon, sırasıyla 0,99, 1,20 ve 0,84'tür.

3 ay-12 yaş arası hastalarda ertapenemin 15 mg/kg tek doz intravenöz uygulamadan sonra, dozlam aralığının ortasına karşılık gelen plazma konsantrasyonları erişkinlerde günde bir kez 1 g intravenöz dozdan sonra dozaj aralığının ortasına karşılık gelen plazma konsantrasyonlarıyla benzerdir (Bkz. Plazma konsantrasyonları). 3 ay- 12 yaş arası hastalarda ertapenemin plazma klerensi (ml/dak/kg) erişkinlere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. 3 ay ila 12 yaş arasındaki hastalarda 15 mg/kg dozda, dozlama aralığının ortasında EAA değeri ve plazma konsantrasyonları, 1 g intravenöz ertapenem dozu alan genç sağlıklı erişkinlerdekine benzerdir.

Yaşlılar:

1 g ve 2 g ertapenem intravenöz dozunun ardından plazma konsantrasyonları, genç yetişkinlere kıyasla (< 65 yaş) sağlıklı yaşlı hastalarda (>65 yaş) biraz daha yüksektir (sırasıyla yaklaşık %39 ve %22). Şiddetli böbrek bozukluğu bulunmadığında, yaşlı hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez.

Cinsiyet:

Ertapenemin plazma konsantrasyonları, erkeklerde ve kadınlarda karşılaştırılabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik olmayan veriler; farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksisitesi ve gelişime yönelik geleneksel çalışmalara dayanarak, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, yüksek dozlarda ertapenem alan sıçanlarda, nötrofil sayımları azalmış ve bu durum, önemli bir güvenilirlik sorunu olarak kabul edilmemiştir. Hayvanlarda,

Ertapenem'in karsinojenik potansiyelini değerlendirmeye yönelik uzun süreli çalışmalar yrtlmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her flakon pH'ı 7.5'e ayarlamak için aşağıdaki yardımcı maddeleri içerir.

Sodyum bikarbonat

Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Ertapenemin rekonstitüsyonu veya uygulaması için dekstroz içeren infüzyon sıvılarını veya çözücüleri kullanmayın.

Uyumluluk alışmaları yapılmadığı için, bu tıbbi rn, Bölüm 6.6'da söz edilenler haricinde, başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf mr

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize tozu **sulandırılmadan önce** 25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırılmış INVANZ solüsyonları

%0,9'luk sodyum klorür enjeksiyonu ile hazırlanmış solüsyon (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli), 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklandığında 6 saat içinde kullanılmalıdır. Buzdolabı sıcaklığında (2-8 °C) 24 saat saklanabilir, ancak buzdolabından çıkardıktan sonra 4 saat içinde kullanılmalıdır.

INVANZ solüsyonu dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 g liyofilize toz içeren cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! evre ve şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. şti.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13

Levent 34394 İstanbul

Tel : 0212 336 10 00

Faks : 0212 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

122/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ