

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INVANZ® 1 g IV/IM flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ertapenem 1 g (1.046 g ertapenem sodyum olarak)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnjesiyon için steril liyofilize beyaz-beyazımsı tozudur.

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 güvenlilik ve etkinliği 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	Günde iki kez 15 mg/kg [‡]	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
<p>* kreatinin klerensi > 90 ml/dak/ 1.73 m² olarak tanımlanır.</p> <p>[‡] günde 1 gram aşılmamalıdır</p> <p>[§] INVANZ osteomyelitinin eşlik ettiği diyabetik ayak enfeksiyonlarında incelenmemiştir</p> <p>[¶] Diyabetik ayak enfeksiyonları olan erişkin hastalar 28 güne kadar tedavi aldılar (parenteral veya parenteral + oral tedaviye geçiş)</p> <p>[#] tedavi süresi, en az 3 gün parenteral tedavi uygulanmasının ardından klinik iyileşme gösterildikten sonra uygun bir oral tedaviye muhtemel geçişi kapsar.</p>			

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 almalıdır. 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'lik ek doz önerilir. INVANZ hemodiyalizden en az 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. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER, *Hastalardaki karakteristik özellikler karaciğer yetmezliği* ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yaşa (≥ 13) ve cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmez (bkz. 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER, *Hastalardaki karakteristik özellikler*).

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.

** Cockcroft ve Gault denklemi: Cockcroft DW, Gault MH. Serum kreatininden 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

INVANZ bileşimindeki maddelerden herhangi birine ya da aynı sınıftan diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda veya beta-laktamlara anaflaktik reaksiyon gösteren hastalarda kontrendikedir.

Çözücü olarak lidokain HCl kullanıldığı için, amid türü lokal anesteziyelere aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda INVANZ'ın intramüsküler yoldan kullanılması kontrendikedir. Lidokain HCl için ürün bilgisine bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Beta-laktamlar ile tedavi edilen hastalarda ciddi ve bazen ölüme sonuçlanan aşırı duyarlılık (anafilaksi) reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar çoklu alerjenlere karşı duyarlılık öyküsü olan kişilerde daha fazla ortaya çıkma eğilimi gösterir. Penisiline karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan ve başka bir beta-laktam ile tedavi edildiklerinde şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayan hastalarla ilgili bildirimler alınmıştır. INVANZ ile tedaviye başlanmadan önce penisilinler, sefalosporinler, diğer beta-laktamlar ve diğer alerjenlere karşı geçmişteki aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatle araştırılmalıdır. Alerjik bir reaksiyon geliştiğinde INVANZ hemen kesilmelidir.

Ciddi anaflaktik reaksiyonlar adrenalin, oksijen, IV steroid ve solunum yolu müdahalesi (entübasyon dahil) ile acil tedavi gerektirir. Endikasyon dahilinde diğer tedavi yöntemleri de uygulanabilir.

INVANZ (günde 1 g) ile tedavi edilen erişkin hastalarda yürütülen klinik araştırmalarda, parenteral tedavi süresince tedavi ve sonraki 14 günlük takip döneminde hastaların %0.5'inde ilaç ilişkisine bakılmaksızın nöbet görülmüştür (bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). Bu olaylar en sık olarak MSS bozuklukları (örn., beyin lezyonları veya nöbet öyküsü) olan ve/veya böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda görülmüştür. Özellikle konvulsif aktiviteye zemin hazırladığı bilinen faktörlere sahip olan hastalarda önerilen dozaj rejimine kesin uyum gerekir. Nöbet bozuklukları olduğu bilinen hastalarda antikonvulsan tedaviye devam edilmelidir. Fokal tremorlar, miyoklonus veya nöbetler ortaya çıkarsa hastalar nörolojik yönden incelenmeli, henüz başlanmadıysa antikonvulsan tedaviye başlatılmalı ve INVANZ dozunun düşürülmesinin veya antibiyotiğin kesilmesinin gerekli olup olmadığını belirlemek için dozaj gözden geçirilmelidir. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda INVANZ dozunun ayarlanması önerilir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Kanıtlanmış veya ciddi olarak kuşku edilen bir bakteriyel enfeksiyon veya profilaktik endikasyon yokluğunda INVANZ reçetelenmesi hastaya hiçbir yarar sağlamaz ve ilaca dirençli bakterilerin gelişme riskini artırır.

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.

INVANZ tedavisi sırasında nöbetler ve merkezi sinir sistemi ile ilgili diğer istenmeyen olaylar bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde ertapenem ile birlikte uygulandığında serum valproik asit düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Ertapenem valproik asit ile birlikte uygulanacaksa, serumdaki valproik asit düzeyleri dikkatle takip edilmelidir.

Clostridium difficile kaynaklı diyare (CDKD) ertapenem dahil olmak üzere neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımı sırasında bildirilmiştir ve hafif diyareden ölümcül kolite kadar farklı şiddetlerde ortaya çıkabilir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi kolonun normal florasını değiştirerek *C. difficile*'nin aşırı üremesine neden olabilir.

C. difficile CDKD gelişimine katkıda bulunan A ve B toksinlerini üretir. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları artmış morbidite ve mortaliteye yol açar çünkü bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyebilir ve kolektomi gerektirebilir. CDKD antibiyotik kullanımından sonra diyare ile başvuran tüm hastalarda düşünülmelidir. CDKD antibakteriyel ajanlar uygulandıktan sonra iki ay içinde ortaya çıktığı bildirildiğinden tıbbi öykünün dikkatle alınması gerekir.

CDKD'den kuşkulanırsa veya doğrulanırsa, *C. difficile*'yi hedeflemeyen, devam eden antibiyotik kullanımının bırakılması gerekebilir. Uygun sıvı ve elektrolit müdahalesi, protein desteği, *C. difficile*'yi hedefleyen antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme klinik yönden uygun şekilde uygulanmalıdır.

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

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

Biyolojik test ile etkileşimler

INVANZ beta-laktam grubu antibiyotiklere benzer düşük toksisiteye sahip olsa da, uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer ve hematopoetik sistem dahil olmak üzere organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Ertapenem probenesid (6 saatte bir oral yolla 500 mg) ile birlikte uygulandığında, probenesid aktif tübül sekresyonla yarışır ve ertapenemin renal salgılanmasını inhibe eder. Total ertapenem konsantrasyonlarına dayanarak, probenesid EAA'yı %25 arttırdığı ve plazma ve böbrek klerenslerini sırasıyla %20 ve %35 oranında azalttığı görülmüştür. Yarılanma ömrü 4.0 saatten 4.8 saate çıkmıştır. Yarılanma ömrü üzerinde etkinin küçük olması nedeniyle, ertapenemin yarılanma ömrünü uzatmak için probenesidle beraber uygulanması önerilmemektedir.

In vitro çalışmalar, ertapenemin *P*-glikoprotein aracılı digoksin ya da vinblastinin transportunu inhibe etmediğini ve ertapenemin *P*-glikoprotein aracılı bir transport substratı olmadığını göstermiştir. İnsan karaciğer mikrozomları üzerindeki *in vitro* çalışmalar, 6

önemli sitokrom P-450 (CYP) izoform (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) aracılı metabolizmayı ertapenemin inhibe etmediğini göstermiştir. *P*-glikoprotein aracılı ilaç klerensinin ya da CYP aracılı ilaç klerensinin inhibisyonunun neden olduğu ilaç etkileşimleri olası değildir.

Probenesid dışında spesifik klinik ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde ertapenem ile birlikte uygulandığında plazma valproik asit düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Ertapenem valproik asit ile birlikte uygulanacaksa, serumdaki valproik asit düzeyleri dikkatle takip edilmelidir.

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

Günde 700 mg/kg'a kadar IV dozlarının verildiği farelerde ve sıçanlarda (farelerde vücut yüzey alanına göre insanlarda önerilen 1 gram dozunun yaklaşık 3 katı ve sıçanlarda plazma EAA'larına göre insanlarda önerilen 1 gram dozundaki maruz kalımın yaklaşık 1.2 katı) fetusların dış ve iç organları ve iskelet muayenesinde gelişim toksisitesine ait bulgular gözlenmemiştir. Ancak günde 700 mg/kg verilen farelerde ortalama fetus ağırlıklarında hafif azalmalar ve kemikleşmiş sakrokaudal omurların ortalama sayısında azalma gözlenmiştir. Ertapenem sıçanlarda plasenta engelini aşar.

Ancak hamile kadınlarda iyi takip edilmiş, yeterli çalışma yoktur. Hayvanlardaki üreme çalışmaları, insanlardaki yanıtı her zaman öngörmediğinden, bu ilaç kesin gereksinim olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Ertapenem anne sütüne geçebilir. INVANZ emziren bir kadına uygulandığında dikkatli olunmalıdır. INVANZ emziren annelere yalnızca beklenen yarar riskten fazla olduğunda uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

INVANZ'ın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INVANZ'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi olduğunu gösteren bir bilgi mevcut değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Erişkinler

Klinik çalışmalara ertapenem ile tedavi edilen 1954 hasta dahil edilmiş ve klinik çalışmaların bazılarında parenteral tedaviden sonra uygun bir oral antimikrobiyal ajana geçilmiştir. Bu klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen olayların çoğu hafif-orta şiddettedir. Hastaların %4.7'si istenmeyen olaylar nedeniyle ertapenem tedavisini bırakmıştır.

INVANZ ile tedavi edilen hastalarda (oral antimikrobiyal ile tedaviye geçen hastalar dahil) görülen, ilaca bağlı en sık bildirilen istenmeyen etkiler diyare (%5.5), infüzyona bağlı ven komplikasyonu (%3.7), bulantı (%3.1), baş ağrısı (%2.2), kadınlarda vajinitis (%2.1), flebit/tromboflebit (%3.1) ve kusma (%1.1) 'dır.

INVANZ ile tedavi edilen erişkin hastaların \geq %1.0'ında bildirilen olaylar Yaygın (\geq 1/100 ila \leq 1/10);

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın : Vajinitis.

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın : Baş ağrısı, sersemlik, uykusuzluk, sinirlilik.

Kardiyak bozukluklar

Yaygın : Hipotansiyon, hipertansiyon, ekstremitasyon, göğüs ağrısı.

Vasküler bozukluklar:

Yaygın : İnfüzyona bağlı ven komplikasyonları, flebit/tromboflebit.

Solunum sistemine ilişkin bozukluklar ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın : Dispne, öksürük, soluk almada güçlük.

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın : Karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, kabızlık, asit regürjitasyonu, dispepsi.

Deri ve deri altı dokuya ilişkin bozukluklar:

Yaygın : Eritem, kaşıntı, kızarıklık.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın : Asteni, yorgunluk, ödem, şişme, ateş.

INVANZ ile % 0.1'den fazla bildirilen yaygın olmayan (\geq 1/1000 ila \leq 1 /100) ilave yan etkiler, sistemlere göre aşağıda belirtilmektedir:

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Sinirlilik, nöbet, titreme, depresyon, hassaslaşma, spazm, parestezi, saldırgan davranış, vertigo.

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği, hematoma, kalp krizi, bradikardi, aritmi, atrial fibrilasyon, kalp şikayeti, ventriküler taşikardi, asistoli, subdural kanama.

Solunum sistemine ilişkin bozukluklar ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon, hipoksemi, bronkokonstrüksiyon, farengeal rahatsızlık, burun kanaması, plöritik ağrı, astım, kan tükürme, hıçkırık, ses bozukluğu.

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın olmayan: Oral kandidiyazis, mide kanaması, anoreksi, gaz, *C. Difficile* ile ilişkili diyare, stomatit, disfaji, hemoroid, ileus, kolelitiazis, duodenit, özofajit, gastrit, sarılık, ağız yarası, pankreatit, pilor stenozu.

Deri ve deri altı dokuya ilişkin bozukluklar:

Yaygın olmayan: Terleme, dermatit, deri soyulması, sıcak basması ve ürtiker.

Böbrek ve genitoüriner sistem hastalıkları:

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, oliüri/anüri, vajinal kaşıntı, hematüri, idrar tutulması, mesanenin görevini yapamaması, vajinal enfeksiyon, vulvovajinal enfeksiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın olmayan: Karında şişkinlik, ağrı, titreme, septisemi, septik şok, dehidrasyon, gut hastalığı, kırıklık, nekroz, kandidiyazis, kilo kaybı, yüzde ödem, injeksiyon bölgesinde sertleşme ve ağrı, böğür ağrısı, baygınlık, tad almada değişim.

Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen hastaların %1.0'inde ve fazlasında ilaç ilişkisine bakılmaksızın bildirilen diğer istenmeyen olaylar şunlardır:

Anemi, ince bağırsak obstrüksiyonu, selülit, *C. difficile* enfeksiyonu veya kolit, pnömoni, operasyon sonrası enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonu, anastomotik sızıntı, seroma, yarada komplikasyon, açılma veya sekresyon, dizüri, atelektazi.

Ayrıca, klinik çalışmalarda INVANZ ile profilaktik tedavi edilen hastaların %0.5'inden fazlasında ancak %1.0'inden daha azında ilaç ilişkisine bakılmaksızın bildirilen diğer istenmeyen olaylar şunlardır:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Karında abse, mantar döküntüsü, pelvik abse.

Sinir sistemi hastalıkları: Serebrovasküler olay.

Solunum sistemine ilişkin bozukluklar ve mediastinal hastalıklar: Akciğerlerde krepatasyon, akciğerde infiltrasyon, pulmoner tıkanıklık, pulmoner emboli, hırıltılı nefes (wheezing).

Gastrointestinal hastalıklar: Ağız kuruluğu, hematoşezi, bağırsak ağzında komplikasyon.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: Kas spazmı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: Pollaküri.

Genel bozukluk ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar: Krepatasyon, insizyon bölgesinde kanama ve komplikasyon.

Pediyatrik hastalar

Klinik çalışmalara ertapenem ile tedavi edilen 384 hasta dahil edilmiştir; klinik çalışmaların bazılarında parenteral tedaviden sonra uygun bir oral antimikrobiyal ajana geçilmiştir. Pediyatrik hastalardaki genel istenmeyen olay profili erişkin hastalardakiyle benzerdir.

Klinik çalışmalarda parenteral tedavi sırasında ilaca bağlı olarak bildirilen en yaygın klinik istenmeyen olaylar diyare (%6.5), infüzyon bölgesinde ağrı (%5.5), injeksiyon bölgesinde eritem (%2.6) ve kusma (%2.1) olarak kaydedilmiştir.

Ertapenem ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda parenteral tedavi sırasında %1.0'inde ve fazlasında bildirilen ilaca bağlı istenmeyen olaylar aşağıdaki bildirilmiştir:

Solunum sistemine ilişkin bozukluklar ve mediastinal hastalıklar:

Nasofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral farenjit, öksürük, hırıltı (wheezing).

Gastrointestinal hastalıklar:

Diyare, kusma, karın ağrısı, kabızlık, gevşek dışkı, bulantı, abdominal abse.

Deri ve deri altı dokuya ilişkin bozukluklar:

Kızarıklık, döküntü, kaşıntı, dermatit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Ateş, hipotermi, baş dönmesi, baş ağrısı, injeksiyon bölgesinde sertleşme, injeksiyon bölgesinde kaşıntı, injeksiyon bölgesinde sıcaklık, eritem, ağrı, şişme ve flebit.

Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen hastaların %0.5'inden fazlasında ancak %1.0'inden daha azında bildirilen diğer ilaca bağlı istenmeyen olaylar şunlardır:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar : Kandidiyazis, kulak enfeksiyonu, ağızda kandidiyazis.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: İştah kaybı.

Psikiyatrik hastalıklar: Uykusuzluk.

Sinir sistemi bozuklukları: Uyku hali.

Vasküler hastalıklar: Flebit.

Solunum sistemine ilişkin bozukluklar ve mediastinal hastalıklar: Plevral efüzyon, rinit, rinore.

Deri ve deri altı dokuya ilişkin bozukluklar: Atopik dermatit, eritematoz döküntü, deride yara.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları: Artralji.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları :Genital döküntü.

Pazarlama sonrası deneyimler

Aşağıdaki pazarlama sonrası yan etkiler bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaksi dahil anaflaktik reaksiyonlar.

Sinir sistemi bozuklukları : Halüsinasyon.

Laboratuvar değişiklikleri**Erişkinler**

Klinik çalışmalarda, INVANZ ile tedavi edilen erişkin hastaların \geq %1.0'inde tedavi sırasında bildirilen laboratuvar istenmeyen olaylar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen erişkin hastaların (oral bir antimikrobiyal ajanla tedaviye geçen hastalar dahil) \geq %1.0'inde tedavi sırasında bildirilen ilaca bağlı laboratuvarla ilgili istenmeyen olaylar ALT yükselmesi (%6.0), AST yükselmesi (%5.2), serum alkalın fosfataz artışı (%3.4), trombosit sayısında artış (%2.8) ve eozinofil sayısında artışı (%1.1). Hastaların %0.3'ünde laboratuvarla ilgili istenmeyen olaylar nedeniyle INVANZ tedavisi kesilmiştir.

Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen erişkin hastaların \geq %1.0'inde çalışma tedavisi döneminde ve sonraki 14 günlük takip döneminde bildirilen spesifik laboratuvarla ilgili istenmeyen olayların insidansı* (%)

Laboratuvarla ilgili istenmeyen olaylar	INVANZ [‡] Günde 1 g (n [†] = 766)	Piperasilin/Tazobaktam [‡] 6 saatte bir 3.375 g (n [†] = 755)	INVANZ [§] Günde 1 g (n [†] = 1122)	Seftriakson [§] Günde 1 veya 2 g (n [†] = 920)
ALT yükselmesi	8.8	7.3	8.3	6.9
AST yükselmesi	8.4	8.3	7.1	6.5
Serum albüminde azalma	1.7	1.5	0.9	1.6
Serum alkalın fosfatada artış	6.6	7.2	4.3	2.8
Serum kreatininde artış	1.1	2.7	0.9	1.2
Serum glukozunda artış	1.2	2.3	1.7	2.0
Serum potasyumunda azalma	1.7	2.8	1.8	2.4
Serum potasyumunda artış	1.3	0.5	0.5	0.7
Total serum bilirübinde artış	1.7	1.4	0.6	1.1
Eozinofil sayısında artış	1.1	1.1	2.1	1.8
Hematokritte azalma	3.0	2.9	3.4	2.4
Hemoglobinde azalma	4.9	4.7	4.5	3.5
Trombosit sayısında azalma	1.1	1.2	1.1	1.0
Trombosit sayısında artış	6.5	6.3	4.3	3.5
Segmentli nötrofillerde azalma	1.0	0.3	1.5	0.8
Protrombin zamanında uzama	1.2	2.0	0.3	0.9
WBC'de azalma	0.8	0.7	1.5	1.4
İdrarda RBC artışı	2.5	2.9	1.1	1.0
İdrarda WBC artışı	2.5	3.2	1.6	1.1

*Laboratuvar istenmeyen olaylar yaşayan hastaların sayısı/Laboratuvar testi olan hastaların sayısı
[†]Bir veya daha fazla laboratuvar testi olan hastaların sayısı
[‡]Faz IIb/III Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, Komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları ve Akut pelvik enfeksiyonlar çalışmalarını içerir
[§]Faz IIb/IIIa Toplumdan edinilen pnömoni ve Komplike idrar yolu enfeksiyonlarını ve Faz IIa çalışmalarını içerir

Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen hastaların %0.1'inden fazlasında ancak %1.0'den azında tedavi sırasında bildirilen diğer laboratuvar istenmeyen olayları şunlardır: BUN, direkt ve indirekt serum bilirübin, serum sodyum, monositler, PTT, idrarda epitel hücrelerinde artışlar; serum bikarbonatında azalmalar.

Erişkin 289 diyabetik hastanın ertapenem ile tedavi edildiği, diyabetik ayak enfeksiyonlarını inceleyen bir klinik çalışmada laboratuvar istenmeyen olay profili önceki klinik çalışmalarda gözlenen ile genel olarak benzer bulunmuştur.

Erişkin 476 hastanın cerrahi girişimden 1 saat önce 1 gram ertapenem dozu aldığı ve cerrahi operasyonun ardından 14 gün süreyle güvenlik yönünden izlendiği, elektif kolorektal cerrahiden sonra cerrahi bölgedeki enfeksiyonların profilaksisini inceleyen bir klinik çalışmada genel laboratuvar istenmeyen olay profili önceki klinik çalışmalarda ertapenem ile gözlenenlerle genel olarak benzerdi. Tedavi sırasında ve cerrahiden sonraki 14 günlük dönemde hastaların %1.0'inden fazlasında nedenden bağımsız olarak bildirilen diğer laboratuvar istenmeyen olaylar şunlardır: beyaz kan hücre sayısında artış ve idrarda protein varlığı.

Pediyatrik hastalar

Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen pediyatrik hastaların \geq %1.0'inde bildirilen laboratuvar istenmeyen olaylar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen pediyatrik hastaların (oral bir antimikrobiyal ajanla tedaviye geçen hastalar dahil) \geq %2.0'sinde tedavi sırasında bildirilen ilaca bağlı laboratuvar istenmeyen olaylar nötrofil sayısında azalma (%3.0), ALT artışı (%2.2) ve AST artışıydı (%2.1).

Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen pediatrik hastaların \geq %1.0'inde çalışma tedavisi döneminde ve sonraki 14 günlük takip döneminde bildirilen spesifik laboratuvarla ilgili istenmeyen olayların insidansı* (%)

Laboratuvarla ilgili istenmeyen olaylar	INVANZ (n [†] = 379)	Setriakson (n [†] = 97)	Tikarsilin/Klavulanat (n [†] = 24)
ALT yükselmesi	3.8	1.1	4.3
Alkalın fosfataz artışı	1.1	0.0	0.0
AST yükselmesi	3.8	1.1	4.3
Eozinofil sayısında artış	1.1	2.1	0.0
Nötrofil sayısında azalma	5.8	3.1	0.0
Trombosit sayısında artış	1.3	0.0	8.7

*Laboratuvar istenmeyen olaylar yaşayan hastaların sayısı/Laboratuvar testi olan hastaların sayısı (en az 300 hastaya test yapıldı)
[†]Bir veya daha fazla laboratuvar testi olan hastaların sayısı

Klinik çalışmalarda INVANZ ile tedavi edilen hastaların %0.5'inden fazlasında ancak %1.0'inden azında bildirilen diğer laboratuvarla ilgili istenmeyen olaylar şunlardır: beyaz kan hücre sayısında azalma ve idrarda protein varlığı.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

INVANZ ile doz aşımının tedavisi için spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. INVANZ ile kasıtlı doz aşımı pek muhtemel değildir. Sağlıklı erişkin gönüllülere 30 dakikada 2 gram veya 1-2 saat içinde 3 gram INVANZ dozunun intravenöz uygulanması bulantı insidansında artışa yol açmıştır. Erişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda 24 saatlik dönemde INVANZ'ın 1 gramlık üç dozunun yanlılıkla uygulanması bir hastada diyare ve geçici baş dönmesine neden olmuştur. Çocuklarda yürütülen klinik çalışmalarda 40 mg/kg ve maksimum 2 grama kadar tek doz IV toksisiteye yol açmamıştır.

Doz aşımı halinde, INVANZ kesilmeli ve ilaç böbreklerden atılana kadar genel destekleyici tedavi yapılmalıdır.

INVANZ hemodiyalizle uzaklaştırılabilir; ertapenemin total fraksiyonunun plazma klerensi son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyalize (4 saatlik seans) ertapenem uygulandıktan hemen sonra girildiğinde %30 artmıştır. Ancak doz aşımı tedavisi için hemodiyaliz kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Grup 1 Karbapenem

ATC kodu: JO1D H03

Genel

INVANZ (ertapenem) enjektabl, steril, sentetik, uzun etkili, parenteral, 1- β metil-karbapenemdir. Yapısal olarak, penisilinler ve sefalosporinler gibi gram (+) gram (-) aerob ve anaerob bakterilere karşı geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotiktir.

Etki mekanizması

Ertapenem, *in vitro* olarak gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaerob bakteriye karşı etkindir. Ertapenemin bakterisit aktivitesi, ertapenemin, penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanmasıyla, hücre duvarı sentezinin inhibisyonu sonucu meydana gelir. *Escherichia coli*'de PBP 1a, 1b, 2,3, 4 ve 5 güçlü bir afinitesi vardır. PBP 2 ve 3'e özellikle daha fazladır. Ertapenem, çoğu beta laktamazlarda (penisilinazlar ve sefalosporinler, genişletilmiş spektruma dahil beta- laktamazlar dahil) görülen hidrolize karşı anlamlı derecede stabilite gösterir.

Mikrobiyolojisi

INVANZ, *in vitro* olarak aşağıdaki mikroorganizma ve enfeksiyonların pek çok suşuna karşı etkindir:

Aerob ve fakültatif anaerob gram-pozitif mikroorganizmalar:

Staphylococcus aureus (sadece metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (sadece penisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Not: Metisiline dirençli stafilokoklar ve *Enterococcus* türleri ertapeneme dirençlidir.

Aerob ve fakültatif anaerob gram - negatif mikroorganizmalar:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (sadece beta laktamaz negatif suşlar)

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Anaerobik mikroorganizmalar:

Bacteroides fragilis

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Clostridium clostridioforme

Eubacterium lentum

Peptostreptococcus türleri

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella bivia

Aşağıdaki *in vitro* veriler mevcuttur, fakat **klirik önemleri bilinmemektedir.**

Aşağıdaki mikroorganizmaların en az %90'ı ertapenemin duyarlılık eşik değerine eşit veya daha düşük *in vitro* minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) sergiler; ancak ertapenemin bu organizmalardan kaynaklanan klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenilirlik ve etkililiği iyi kontrol edilmiş, yeterli klinik çalışmalarda ortaya konulmamıştır:

Aerobik ve fakültatif anaerob gram- pozitif mikroorganizmalar:

Staphylococcus epidermidis (sadece metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pneumoniae (sadece penisiline orta derecede duyarlı suşlar)

Aerobik ve fakültatif anaerob gram-negatif mikroorganizmalar:

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae (Beta-laktamaz pozitif suşlar)
Haemophilus parainfluenzae
Klesiella oxytoca (ESBL üretenler dışındaki)
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia marcescens

Anaerob mikroorganizmalar:

Bacteroides vulgatus
Clostridium perfringens
Fusobacterium türleri

5.2. Farmakokinetik özellikler**Genel özellikler**

Sağlıklı genç erişkinlere 1 g tek doz IV infüzyonla 30 dakikada veya 1 g tek doz IM uygulanmasından sonra ertapenemin ortalama plazma konsantrasyonları (mikrogram/ml) Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1									
Erişkinlerde tek doz uygulandıktan sonra ertapenemin plazma konsantrasyonları									
Doz/ Uygulama Yolu	Ortalama plazma konsantrasyonları (mcg/ml)								
	0.5 saat	1 saat	2 saat	4 saat	6 saat	8 saat	12 saat	18 saat	24 saat
1 g IV*	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1 g IM	33	53	67	57	40	27	13	4	2

*IV dozlar 30 dakika içinde sabit hızda infüzyonla uygulandı.

Ertapenem’in yetişkinlerde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi (EAA) doza bağımlı serbest Ertapenem konsantrasyonlarında artarken, 0.5-2 g üzerindeki doza bağımlı konsantrasyonlarda daha az artmıştır. Ertapenem, plazma proteinlerine konsantrasyona bağımlı bir şekilde bağlandığı için, önerilen terapötik dozlarda lineer olmayan bir farmakokinetik gösterir. (bkz. 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER, 5.2. Farmakokinetik özellikler, Dağılım)

Erişkinlerde günde 0.5-2 g arasındaki çoklu IV dozlarının veya günde 1 g IM dozlarının uygulanmasından sonra ertapenem birikimi görülmez.

Pediyatrik hastalarda ertapenemin ortalama plazma konsantrasyonları (mikrogram/ml) Tablo 2’de gösterilmektedir.

TABLO 2 Pediyatrik hastalarda tek doz IV* doz uygulanmasından sonra ertapenemin plazma konsantrasyonları								
Yaş grubu (Doz)	Ortalama plazma konsantrasyonları (mcg/ml)							
	0.5 saat	1 saat	2 saat	4 saat	6 saat	8 saat	12 saat	24 saat
3 -23 ay arası (15 mg/kg) [†]	103.8	57.3	43.6	23.7	13.5	8.2	2.5	-
(20 mg/kg) [†]	126.8	87.6	58.7	28.4	-	12.0	3.4	0.4
(40 mg/kg) [‡]	199.1	144.1	95.7	58.0	-	20.2	7.7	0.6
2 - 12 yaş arası (15 mg/kg) [†]	113.2	63.9	42.1	21.9	12.8	7.6	3.0	-
(20 mg/kg) [†]	147.6	97.6	63.2	34.5	-	12.3	4.9	0.5
(40 mg/kg) [‡]	241.7	152.7	96.3	55.6	-	18.8	7.2	0.6
13 -17 yaş arası (20 mg/kg) [†]	170.4	98.3	67.8	40.4	-	16.0	7.0	1.1
(1 g) [§]	155.9	110.9	74.8	-	24.0	-	6.2	-
(40 mg/kg) [‡]	255.0	188.7	127.9	76.2	-	31.0	15.3	2.1

* IV dozlar 30 dakikada sabit hızda infüzyonla verildi.
[†] maksimum günde 1 g doza kadar.
[‡] maksimum günde 2 g doza kadar
[§] İki etkililik ve güvenlilik çalışmasından birinde farmakokinetik analize alınmayı kabul eden ve 1 g ertapenem alan üç gönüllü hastada elde edildi.

Emilim:

%1 lidokain HCL enjektabl, USP (adrenalinsiz serum fizyolojik) ile hazırlanan ertapenem önerilen 1 g dozda IM uygulamayı takiben hemen hemen tamamen emilir. Ortalama biyoyararlanım yaklaşık %90’dır. 1 g günlük IM uygulamadan sonra ortalama pik plazma konsantrasyonlarına (C_{max}) yaklaşık 2.3 saat (T_{max}) içinde ulaşılır.

Dağılım:

Ertapenem insan plazma proteinlerine, öncelikle albumine yüksek oranda bağlanır. Sağlıklı genç erişkinlerde, ertapenemin proteinlere bağlanması plazma konsantrasyonu yükseldikçe azalır; 100 mikrogram /ml’den düşük plazma konsantrasyonlarında bağlanma oranı yaklaşık %95, yaklaşık 300 mikrogram/ml plazma yoğunluğunda, bağlanma oranı yaklaşık %85 olmuştur.

Ertapenemin dağılım hacmi (V_{dss}) erişkinlerde yaklaşık 0.12 litre/kg, 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.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı genç erişkinlerde radyoaktif olarak işaretlenmiş/ etiketlenmiş Ertapenem 1 g IV infüzyonundan sonra plazma radyoaktivitesi esas olarak ertapenemden oluşmaktaydı (%94). Ertapenemin en önemli metaboliti beta-laktam halkasının hidrolizi ile oluşan açık halka türevidir.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalarda, ertapenemin, herhangi bir sitokrom P450 (CYP) izoformu (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aracılığıyla olan metabolizmayı inhibe etmediği görülmüştür.

In vitro çalışmalar ertapenemin digoksin veya vinblastinin *P*-glikoprotein aracılı transportunu inhibe etmediğini ve ertapenemin *P*-glikoprotein aracılı transportun bir substratı olmadığını göstermektedir (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Eliminasyon:

Ertapenem esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Sağlıklı genç erişkinlerde ortalama plazma yarı-ömrü yaklaşık 4 saat ve plazma klerensi yaklaşık 1.8 l/saattir. 13-17 yaş arası pediyatrik hastalarda ortalama plazma yarı-ömrü yaklaşık 4 saat ve 3 ay-12 yaş arası pediyatrik hastalarda yaklaşık 2.5 saattir.

Radyoaktif olarak işaretlenmiş/ etiketlenmiş ertapenem 1 g IV dozundan sonra sağlıklı genç erişkinlerde, 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 gram IV dozunun verildiği sağlıklı genç erişkinlerde, uygulanan dozun idrarla atılan ortalama yüzdesi dozdan sonraki 0-2 saatte %17.4, dozdan sonraki 4-6 saatte %5.4 ve dozdan sonraki 12-24 saatte %2.4'dü.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Farmakokinetik özellikleri bakımından, ertapenem'in toplam ve bağlanmamış fraksiyonları değişen derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan 26 erişkin hastada (31-80 yaş arası) araştırıldı. Ertapenemin 1 gram tek dozundan sonra, bağlanmamış EAA hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 60-90 ml/dak/1.73 m²) ve orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 31-59 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda sağlıklı genç bireylere (25-45 yaş arası) göre sırasıyla 1.5 kat ve 2.3 kat artmıştır. Kreatinin klerensi ≥ 31 ml/min/1.73 m² olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Bağlanmamış EAA ileri evre böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 5-30 ml/dak/1.73 m²) ve son evre böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <10 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda sağlıklı genç bireylere göre sırasıyla 4.4 kat ve 7.6 kat artmıştır. Böbrek yetmezliğinin total ilacın EAA'sı üzerindeki etkileri daha az bulunmuştur. Kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak/1.73 m² olan erişkin hastalarda önerilen ertapenem dozu 24 saatte bir 0.5 gramdır. Son evre böbrek yetmezliği olan 5 erişkin hastaya dört saatlik hemodiyaliz seansından hemen önce verilen 1 g tek doz IV'den sonra dozun yaklaşık %30'u diyaliz maddesinde saptanmıştır. Ertapenem hemodiyalizden önceki 6 saat içinde uygulanırsa ek 150 mg dozunun verilmesi önerilir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalara ilişkin hiçbir veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ertapenemin farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir. Ancak *in vitro* çalışmalara göre, ertapenem karaciğer metabolizmasına uğramaz ve uygulanan dozun yaklaşık %10'u feçeste saptanır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) .

Çocuklar:

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

20 mg/kg dozdan sonra (maksimum 1 g doza kadar) 13-17 yaş arası hastalarda (n=6) farmakokinetik parametre değerleri sağlıklı genç erişkinlerdekiyle genel olarak benzerdir.

3 ay-12 yaş arası hastalarda ertapenemin 15 mg/kg tek doz IV'den sonra, dozlam aralığının ortasına karşılık gelen plazma konsantrasyonları erişkinlerde günde bir kez 1 g IV dozdan sonra dozaj aralığının ortasına karşılık gelen plazma konsantrasyonlarıyla benzerdir. 3 ay- 12 yaş arası hastalarda ertapenemin plazma klerensi (ml/dak/kg) erişkinlere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. 3 ay-12 yaş arası hastalarda 15 mg/kg dozundaki EAA değeri (günde iki kez doz rejimini modellemek için iki katına çıkarıldı: 30 mg/kg/gün maruz kalım) 1 g ertapenem dozunu alan genç sağlıklı erişkinlerdeki EAA değeriyle benzer bulunmuştur.

Yaşlılar:

Yaşın ertapenem'in farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkisi 65 yaş ve üzeri sağlıklı erkek (n=7) ve sağlıklı kadın (n=7) deneklerde incelendi. Total ve bağlanmamış EAA yaşlı erişkinlerde genç erişkinlere göre sırasıyla %37 ve %67 artmıştır. Bu değişiklikler kreatinin klerensinde yaşa bağlı değişikliklere bağlanmıştır. Böbrek fonksiyonu normal (yaşa göre) olan yaşlı hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez.

Cinsiyet:

Cinsiyetin ertapenemin farmakokinetik parametreler üzerindeki etkisi sağlıklı erkek (n=8) ve sağlıklı kadın (n=8) deneklerde incelenmiştir. Gözlenen farklar vücut ağırlığı dikkate alındığında vücut yüzey alanına bağlanabilir. Cinsiyete göre doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda, Ertapenem'in karsinojenik potansiyelini değerlendirmeye yönelik uzun süreli çalışmalar yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her flakon pH'ı 7.5'e ayarlamak için sodyum bikarbonat ve sodyum hidroksit içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Sulandırılmış INVANZ solüsyonları

%0.9'lük sodyum klorür enjeksiyonu ile hazırlanmış solüsyon (bkz. 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.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

1 g liyofilize toz içeren cam flakon.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. şti.
Balabandere Cad. No: 2-4 34460 İstinye - İSTANBUL
Tel : 0 212 365 53 00
Faks : 0 212 277 89 70
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI

122/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ

02.12.2008