

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ertapenem Aptapharma 1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat ertapenemnatrium, overeenkomend met 1 g ertapenem.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat ongeveer 137 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling

Ertapenem Aptapharma is geïndiceerd bij pediatrische patiënten (3 maanden tot en met 17 jaar) en bij volwassenen voor de behandeling van de volgende infecties als deze worden veroorzaakt door bacteriën waarvan het bekend of zeer waarschijnlijk is dat deze gevoelig zijn voor ertapenem en als parenterale therapie noodzakelijk is (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Intra-abdominale infecties
- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Acute gynaecologische infecties
- Infecties van de huid en weke delen van de voet (diabetische voet) (zie rubriek 4.4)

Preventie

Ertapenem Aptapharma is geïndiceerd bij volwassenen ter preventie van infectie op de operatieplaats na electieve colorectale chirurgie (zie rubriek 4.4).

Overwogen dient te worden om door middel van formele begeleiding toe te zien op het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling

Volwassenen en adolescenten (13 tot en met 17 jaar): De dosis Ertapenem Aptapharma is 1 gram (g) eenmaal daags intraveneus toegediend (zie rubriek 6.6).

Bij zuigelingen en kinderen (3 maanden tot en met 12 jaar): De dosis Ertapenem Aptapharma is 15 mg/kg tweemaal daags (niet meer dan 1 g/dag) intraveneus toegediend (zie rubriek 6.6).

Preventie

Volwassenen: Om postoperatieve wondinfecties na electieve colorectale chirurgie te voorkomen, is de aanbevolen dosis 1 g als eenmalige intraveneuze dosis die binnen 1 uur voor de chirurgische incisie toegediend moet zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ertapenem AptaPharma bij kinderen jonger dan 3 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Nierfunctiestoornis

Ertapenem AptaPharma kan worden gebruikt voor de behandeling van infecties bij volwassen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een creatinineklaring $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van ertapenem bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis om een dosisaanbeveling te ondersteunen. Daarom moet ertapenem bij deze patiënten niet worden toegepast (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens bij kinderen en adolescenten met een nierfunctiestoornis beschikbaar.

Hemodialyse

Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van ertapenem bij patiënten op hemodialyse om een dosisaanbeveling te ondersteunen. Daarom moet ertapenem bij deze patiënten niet worden toegepast.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Ouderen

De aanbevolen dosis Ertapenem AptaPharma moet worden toegediend, behalve bij ernstige nierfunctiestoornis (zie Nierfunctiestoornis).

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening: Ertapenem AptaPharma moet gedurende 30 minuten worden geïnfundeerd.

De gebruikelijke behandelingsduur met Ertapenem AptaPharma is 3 tot 14 dagen, maar deze kan variëren afhankelijk van de soort en de ernst van de infectie en het/de oorzakelijke pathoge(n)(en). Bij klinische indicatie kan de patiënt na observatie van een klinische verbetering worden overgezet op een geschikt oraal antibacterieel middel.

Oplossingen van Ertapenem AptaPharma variëren van kleurloos tot lichtgeel.

Voor instructies voor bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor enig ander antibacterieel middel met carbapenem
- Ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor elk ander type bètalactam antibacterieel middel (bijvoorbeeld penicillines of cefalosporines).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) zijn gemeld bij patiënten die met bètalactams werden behandeld. Deze reacties zullen eerder optreden bij personen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor multiële allergenen. Vóór instelling van de behandeling met ertapenem moet zorgvuldig worden nagevraagd of er in het verleden sprake is geweest van

overgevoelighedsreacties op penicilline, cefalosporinen, andere bètalactams of andere allergenen (zie rubriek 4.3). Als er een allergische reactie op ertapenem optreedt (zie rubriek 4.8), moet de therapie direct worden stopgezet.

Ernstige anafylactische reacties vereisen directe spoedeisende medische zorg.

Superinfectie

Langdurig gebruik van ertapenem kan tot een te snelle groei van ongevoelige organismen leiden. Het is essentieel dat de toestand van de patiënt geregeld wordt beoordeeld. Als tijdens de behandeling een superinfectie optreedt, moeten passende maatregelen worden genomen.

Antibiotica-geassocieerde colitis

Met antibiotica geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn bij ertapenem gemeld en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het bij patiënten die zich na toediening van een antibacterieel middel aandienen met diarree, belangrijk deze diagnose in overweging te nemen. Stopzetting van de behandeling met Ertapenem AptaPharma en de toediening van specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen moeten niet worden toegediend.

Insulten

In klinisch onderzoek zijn insulten gemeld bij volwassen patiënten tijdens de therapie met ertapenem (1 g eenmaal daags) of gedurende de follow-up van 14 dagen. De insulten traden het meest op bij oudere patiënten en bij hen met eerder bestaande aandoeningen aan het centraal zenuwstelsel (CZS) (bijvoorbeeld hersenlaesies of voorgeschiedenis van insulten) en/of verminderde nierfunctie. Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn soortgelijke waarnemingen gedaan.

Gelijktijdig gebruik met valproïnezuur

Gelijktijdig gebruik van ertapenem en valproïnezuur/natriumvalproaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Suboptimale blootstelling

Op grond van de beschikbare gegevens kan niet worden uitgesloten dat in de enkele gevallen dat een chirurgische ingreep langer dan 4 uur duurt, patiënten worden blootgesteld aan suboptimale ertapenemconcentraties, met als mogelijk gevolg falen van de behandeling. Daarom moet in dergelijke ongebruikelijke gevallen voorzichtigheid worden betracht.

Informatie ter overweging voor gebruik binnen speciale populaties

Ervaring met het gebruik van ertapenem voor de behandeling van ernstige infecties is beperkt. In klinisch onderzoek naar de behandeling van buiten het ziekenhuis verworven pneumonie bij volwassenen, was 25 % van de beoordeelbare, met ertapenem behandelde patiënten ernstig ziek (gedefinieerd als pneumonie-ernstindex > III). In een klinisch onderzoek naar de behandeling van acute gynaecologische infecties bij volwassenen, was 26 % van de beoordeelbare, met ertapenem behandelde patiënten ernstig ziek (gedefinieerd als temperatuur > 39 °C en/of bacteriëmie); tien patiënten hadden bacteriëmie. Van de beoordeelbare met ertapenem behandelde patiënten in een klinisch onderzoek naar de behandeling van intra-abdominale infecties bij volwassenen had 30 % gegeneraliseerde peritonitis en 39 % infecties op andere plaatsen dan de appendix, waaronder maag, duodenum, dunne en dikke darm, en galblaas; het aantal beoordeelbare patiënten die waren geïncludeerd met een APACHE-II-score ≥ 15 was beperkt; bij deze patiënten is de werkzaamheid niet vastgesteld.

De werkzaamheid van Ertapenem AptaPharma bij de behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie veroorzaakt door penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* is niet vastgesteld.

De werkzaamheid van ertapenem bij de behandeling van infecties bij diabetische voet met gelijktijdige osteomyelitis is niet vastgesteld.

Er is relatief weinig ervaring met ertapenem bij kinderen jonger dan twee jaar. In deze leeftijdsgroep moet zeer zorgvuldig de gevoeligheid van het/de infecterende organisme(n) voor ertapenem worden vastgesteld. Er zijn geen gegevens bij kinderen jonger dan 3 maanden.

Encefalopathie

Encefalopathie is gemeld bij gebruik van ertapenem (zie rubriek 4.8). Als ertapenem-geïnduceerde encefalopathie wordt vermoed (bijvoorbeeld myoclonus, insulten, veranderde geestelijke gesteldheid, verminderd bewustzijn), moet u stopzetting van behandeling met ertapenem overwegen. Patiënten met een nierfunctiestoornis lopen een hoger risico op ertapenem-geïnduceerde encefalopathie. Het kan bij deze patiënten langer duren voor de aandoening verdwenen is.

Hulpstof

Dit middel bevat ongeveer 137 mg natrium per injectieflacon. Dit komt overeen met 7 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is onwaarschijnlijk dat er interacties optreden door remming van de door P-glycoproteïne gemedieerde klaring of door CYP-gemedieerde klaring van geneesmiddelen (zie rubriek 5.2).

Bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en carbapenems zijn verlagingen van het valproïnezuur tot onder het therapeutische bereik gemeld. Bij verlaagde valproïnezuurspiegels kan de controle van insulten onvoldoende zijn; daarom wordt gelijktijdig gebruik van ertapenem en valproïnezuur/natriumvalproaat niet aanbevolen en moeten alternatieve antibacteriële of anti-convulsieve therapieën worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen verricht. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryo-foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling. Tijdens de zwangerschap moet ertapenem echter niet worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Ertapenem wordt bij mensen in de moedermelk uitgescheiden. Gezien de kans op ongunstige effecten op de pasgeborene, moeten moeders tijdens behandeling met ertapenem geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken gedaan naar het effect van ertapenemgebruik op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Preklinische onderzoeken laten geen directe of indirecte schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ertapenem AptaPharma kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn bij het gebruik van Ertapenem AptaPharma (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

Het totaal aantal patiënten dat in klinisch onderzoek met ertapenem werd behandeld was meer dan 2200, waarvan er meer dan 2150 een dosis ertapenem van 1 g kregen. Bijwerkingen (d.w.z. door de onderzoeker als mogelijk, waarschijnlijk of zeker geneesmiddelgerelateerd beschouwd) werden bij ongeveer 20 % van de met ertapenem behandelde patiënten gemeld. Bij 1,3 % van de patiënten werd de behandeling wegens bijwerkingen stopgezet. In een klinisch onderzoek naar de preventie van infectie op de operatieplaats na colorectale chirurgie kregen nog eens 476 patiënten vóór chirurgie ertapenem als eenmalige dosis 1 g.

Bij patiënten die alleen ertapenem kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld tijdens therapie plus een follow-up van 14 dagen nadat de behandeling was gestopt: diarree (4,8 %), complicatie aan het infusievat (4,5 %) en misselijkheid (2,8 %).

Voor patiënten die alleen ertapenem kregen, waren de meest gemelde laboratoriumafwijkingen en hun respectieve incidentie tijdens therapie plus follow-up gedurende 14 dagen na stopzetting van de behandeling: verhoging ALAT (4,6 %), ASAT (4,6 %), alkalische fosfatase (3,8 %) en trombocytentelling (3 %).

Pediatrische patiënten (3 maanden tot en met 17 jaar oud)

Het totaal aantal in klinische onderzoeken met ertapenem behandelde patiënten was 384. Het algehele veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bijwerkingen (d.w.z. bijwerkingen die door de onderzoeker werden geacht mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen) werden bij ongeveer 20,8 % met ertapenem behandelde patiënten gemeld. Bij 0,5 % van de patiënten werd de behandeling wegens bijwerkingen stopgezet.

Voor patiënten die alleen ertapenem kregen, waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens therapie plus follow-up gedurende 14 dagen na stopzetting van de behandeling: diarree (5,2 %) en pijn op de infusieplaats (6,1 %).

Voor patiënten die alleen ertapenem kregen, waren de meest gemelde laboratoriumafwijkingen en hun respectieve incidentie tijdens therapie plus follow-up gedurende 14 dagen na stopzetting van de behandeling: verlaagde neutrofielentelling (3 %) en verhoging van ALAT (2,9 %) en ASAT (2,8 %).

Tabel met bijwerkingen

Bij patiënten die alleen ertapenem kregen, werden de volgende gerelateerde bijwerkingen gemeld tijdens de therapie plus een follow-up van 14 dagen nadat de behandeling was gestopt:

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Volwassenen 18 jaar en ouder	Kinderen en adolescenten (3 maanden tot en met 17 jaar oud)
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Soms</i> : Orale candidiasis, candidiasis, schimmelinfectie, pseudomembraneuze enterocolitis, vaginitis <i>Zelden</i> : Pneumonie, dermatomycose, postoperatieve wondinfectie, Urineweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zelden</i> : Neutropenie, trombocytopenie	

	Volwassenen 18 jaar en ouder	Kinderen en adolescenten (3 maanden tot en met 17 jaar oud)
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Zelden:</i> Allergie <i>Niet bekend:</i> Anafylaxie waaronder anafylactoïde reacties	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Soms:</i> Anorexia <i>Zelden:</i> Hypoglykemie	
Psychische aandoeningen	<i>Soms:</i> Slapeloosheid, verwarring <i>Zelden:</i> Agitatie, angst, depressie <i>Niet bekend:</i> Veranderde geestelijke gesteldheid (waaronder agressie, delirium, desoriëntatie, veranderingen in geestelijke gesteldheid)	<i>Niet bekend:</i> Veranderde geestelijke gesteldheid (waaronder agressie)
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> Hoofdpijn <i>Soms:</i> Duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, insulten (zie rubriek 4.4) <i>Zelden:</i> Tremoren, syncope <i>Niet bekend:</i> Hallucinaties, verminderd bewustzijn, dyskinesie, myoclonus, loopstoornis, encefalopathie (zie rubriek 4.4)	<i>Soms:</i> Hoofdpijn <i>Niet bekend:</i> Hallucinaties
Oogaandoeningen	<i>Zelden:</i> Aandoening aan de sclera	
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i> sinusbradycardie <i>Zelden:</i> Aritmieën, tachycardie	
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak:</i> Complicatie aan het infusievat, flebitis/tromboflebitis <i>Soms:</i> Hypotensie <i>Zelden:</i> Bloeding, verhoogde bloeddruk	<i>Soms:</i> Opvlieger, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i> Dyspneu, pijn in de farynx <i>Zelden:</i> Neusverstopping, hoest, epistaxis, reutels/rhonchi, piepende ademhaling	
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> Diarree, misselijkheid, braken <i>Soms:</i> Constipatie, zure reflux, droge mond, dyspepsie, buikpijn <i>Zelden:</i> Dysfagie, incontinentie van de feces, bekkenperitonitis <i>Niet bekend:</i> Verkleuring van de tanden	<i>Vaak:</i> Diarree <i>Soms:</i> verkleuring van de feces, melaena

	Volwassenen 18 jaar en ouder	Kinderen en adolescenten (3 maanden tot en met 17 jaar oud)
Lever- en galaandoeningen	<i>Zelden:</i> Cholecystitis, geelzucht, leveraandoening	
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> Uitslag, pruritus <i>Soms:</i> Erytheem, urticaria <i>Zelden:</i> Dermatitis, schilfering, overgevoeligheidsvasculitis <i>Niet bekend:</i> Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), exantheem met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS syndroom)	<i>Vaak:</i> Luijdermatitis <i>Soms:</i> Erytheem, uitslag, petechiën
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Zelden:</i> Spierkramp, schouderpijn <i>Niet bekend:</i> Spierzwakte	
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Zelden:</i> Nierinsufficiëntie, acute nierinsufficiëntie	
Zwangerschap, puerperium en perinatale aandoeningen	<i>Zelden:</i> Abortus	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Zelden:</i> Genitale bloeding	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Soms:</i> Extravasatie, asthenie/vermoeidheid, koorts, oedeem/zwelling, pijn op de borst <i>Zelden:</i> Verharding op de injectieplaats, malaise	<i>Vaak:</i> Pijn op de infusieplaats <i>Soms:</i> Brandend gevoel op de infusieplaats, pruritus op de infusieplaats, erytheem op de infusieplaats, erytheem op de injectieplaats, warmte op de infusieplaats
Onderzoeken		
Bloedbeeld	<i>Vaak:</i> Verhogingen van het ALAT, ASAT, alkalische fosfatase <i>Soms:</i> Verhoging van het totale serumbilirubine, direct serumbilirubine, indirect serum bilirubine, serumcreatinine, serumureum, serumglucose <i>Zelden:</i> Verlaging van het serumbicarbonaat, serumcreatinine en serumkalium; verhoging van het serum LDH, serumfosfor, serumkalium	<i>Vaak:</i> Verhogingen van het ALAT en ASAT

	Volwassenen 18 jaar en ouder	Kinderen en adolescenten (3 maanden tot en met 17 jaar oud)
Hematologie	<i>Vaak:</i> Verhoging van het aantal bloedplaatjes <i>Soms:</i> Vermindering van het aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes, gesegmenteerde neutrofielen, hemoglobine en hematocriet; verhoging van de eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd, protrombinetijd, gesegmenteerde neutrofielen en witte bloedcellen <i>Zelden:</i> Verminderd aantal lymfocyten; verhoogd aantal bandneutrofielen, lymfocyten, metamyelocyten, monocyten, myelocyten; atypische lymfocyten	<i>Vaak:</i> Vermindering van het aantal neutrofielen <i>Soms:</i> Verhoogd aantal bloedplaatjes, geactiveerde partiële tromboplastinetijd, protrombinetijd, verlaging van het hemoglobine
Urine-onderzoek	<i>Soms:</i> Verhoogde concentraties in de urine van bacteriën, witte bloedcellen, epitheelcellen en rode bloedcellen; gist aanwezig in de urine <i>Zelden:</i> Verhoogd Urobilinogeen	
Diversen	<i>Soms:</i> Positief voor toxine <i>Clostridium difficile</i>	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosis met ertapenem. Overdosering van ertapenem is onwaarschijnlijk. Intraveneuze toediening van ertapenem in een dagelijkse dosering van 3 g gedurende 8 dagen bij gezonde volwassen vrijwilligers leidde niet tot significante toxiciteit. In klinische onderzoeken bij volwassenen leidde onbedoelde toediening tot 3 g per dag niet tot klinisch relevante bijwerkingen. In klinische onderzoeken bij kinderen leidde een eenmalige intraveneuze (IV) dosis van 40 mg/kg tot maximaal 2 g niet tot toxiciteit.

Echter, in geval van een overdosering moet de behandeling met Ertapenem AptaPharma worden stopgezet en moet algemene ondersteunende behandeling worden ingesteld totdat ertapenem via de nieren geëlimineerd wordt.

Ertapenem kan in enige mate door hemodialyse worden verwijderd (zie rubriek 5.2); er zijn echter geen gegevens beschikbaar over de toepassing van hemodialyse voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenems, ATC-code: J01DH03

Werkingsmechanisme

Ertapenem remt de celwandsynthese van de bacteriën na aanhechting aan ‘penicillinebindende eiwitten’ (PBP’s). Bij *Escherichia coli* is de affiniteit het sterkst tot de PBP’s 2 en 3.

Farmacokinetisch/Farmacodynamisch (FK/FD) verband

In preklinisch FK/FD-onderzoek blijkt, net als bij andere bètalactamantibiotica, de tijd dat de plasmaconcentratie van ertapenem de MIC van het infecterende organisme te boven gaat, het beste te correleren is met werkzaamheid.

Mechanisme van resistentie

Bij PMS-onderzoeken in Europa kwam resistentie bij species die voor ertapenem gevoelig werden geacht, weinig voor. Bij resistente isolaten werd resistentie voor andere antibacteriële middelen van de carbapenemklasse bij sommige maar niet alle isolaten gezien. Ertapenem is afdoende bestand tegen hydrolyse door de meeste klassen bètalactamases, waaronder penicillinases, cefalosporinases en ‘extended spectrum’ bètalactamases, maar niet metallo-bètalactamases.

Meticilline resistente stafylokokken en enterokokken zijn resistent tegen ertapenem, omdat zij ongevoelig zijn voor stoffen die PBP's als aangrijpingspunt hebben; *P. aeruginosa* en andere niet-fermenterende bacteriën zijn over het algemeen resistent, waarschijnlijk als gevolg van beperkte penetratie en actieve efflux.

Resistentie komt weinig voor bij Enterobacteriaceae en ertapenem is over het algemeen actief tegen die met extended-spectrum-bètalactamases (ESBL's). Resistentie kan echter wel worden gezien als ESBL's of andere krachtige bètalactamases (bijvoorbeeld AmpC-types) aanwezig zijn in samenhang met een verminderde permeabiliteit als gevolg van het verlies van één of meer buitenmembraanporins, of met opwaarts gereguleerde efflux. Resistentie kan ook optreden als het vermogen verworven wordt om bètalactamases met aanzienlijke carbapenemhydrolyserende activiteit (bijvoorbeeld IMP- en VIM-metallobètalactamases of KPC-types) te vormen, hoewel dat zeldzaam is.

Het werkingsmechanisme van ertapenem verschilt van dat van andere klassen antibiotica zoals chinolonen, aminoglycosiden, macroliden en tetracyclinen. Er is geen ‘target-based’ kruisresistentie tussen ertapenem en deze stoffen. Maar micro-organismen kunnen resistentie tegen meer dan één klasse antibacteriële middelen vertonen als het mechanisme impermeabiliteit voor bepaalde verbindingen en/of een effluxpomp is of omvat.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor ertapenem interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

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

Microbiologische gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan per gebied wisselen en ook met de tijd voor geselecteerde species en lokale gegevens over resistentie zijn gewenst, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. In de Europese Unie zijn plaatselijke clusters gemeld van infecties met voor carbapenem resistente organismen. De onderstaande informatie geeft slechts een globale richtlijn voor de waarschijnlijkheid of het micro-organisme al of niet gevoelig zal zijn voor ertapenem.

<i>Vaak gevoelige species:</i>
Grampositieve aeroben: Meticilline-gevoelige stafylokokken (waaronder <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Gramnegatieve aeroben: <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>
Anaeroben: <i>Clostridium</i> species (uitgesloten <i>C. difficile</i>)* <i>Eubacterium</i> species* <i>Fusobacterium</i> species* <i>Peptostreptococcus</i> species* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> species*
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:
Grampositieve aeroben: Meticilline resistente stafylokokken ^{†#}
Anaeroben: <i>Bacteroides fragilis</i> en species in de <i>B. fragilis</i> -groep*
Inherent resistente organismen:
Grampositieve aeroben: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokokken waaronder <i>Enterococcus faecalis</i> en <i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegatieve aeroben: <i>Aeromonas</i> species <i>Acinetobacter</i> species <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroben: <i>Lactobacillus</i> species
Overige: Chlamydia species Mycoplasma species Rickettsia species Legionella species

*Werkzaamheid in klinisch onderzoek afdoende aangetoond.

† De werkzaamheid van ertapenem bij de behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie veroorzaakt door tegen penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* is niet vastgesteld.

+ frequentie van verworven resistentie in sommige lidstaten > 50 %.

meticillineresistente stafylokokken (waaronder MRSA) zijn altijd resistent tegen bètalactams.

Gegevens uit klinische onderzoeken

Werkzaamheid in pediatrische onderzoeken

Ertapenem is primair op veiligheid bij kinderen en secundair op werkzaamheid onderzocht in gerandomiseerde, vergelijkende multicenterstudies bij patiënten van 3 maanden tot en met 17 jaar oud.

Het deel van de patiënten met een gunstige beoordeling van de klinische respons bij het bezoek na de behandeling in de klinische MITT-populatie staat hieronder:

Ziekte- stratum [†]	Leeftijdstratum	Ertapenem		Ceftriaxon	
		n/m	%	n/m	%
Buiten het ziekenhuis verworven pneumonie (CAP)	3 tot en met 23 maanden	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 tot en met 12 jaar	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 tot en met 17 jaar	3/3	100,0	3/3	100,0
Ziekte- stratum	Leeftijdstratum	Ertapenem		Ticarcilline/clavulanaat	
		n/m	%	n/m	%
Intra- abdominale infecties (IAI)	2 tot en met 12 jaar	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 tot en met 17 jaar	15/16	93,8	4/6	66,7
Acute bekken- infecties (API)	13 tot en met 17 jaar	25/25	100,0	8/8	100,0

† Inclusief 9 patiënten in de ertapenemgroep (7 CAP en 2 IAI), 2 patiënten in de ceftriaxongroep (2 CAP) en 1 patiënt met IAI in de ticarcilline/clavulanaatgroep met secundaire bacteriëmie bij inclusie in het onderzoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmaconcentraties

De gemiddelde plasmaconcentraties van ertapenem na een eenmalige intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van een dosis van 1 g bij gezonde jonge volwassenen (25 tot en met 45 jaar) waren 0,5 uur na toediening (einde infusie) 155 microgram/ml (C_{max}), 12 uur na toediening 9 microgram/ml en 24 uur na toediening 1 microgram/ml.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) van ertapenem bij volwassenen neemt over het doseringsbereik van 0,5 tot 2 g bijna proportioneel met de dosis toe.

Na herhaalde intraveneuze doses van 0,5 tot 2 g/dag bij volwassenen treedt geen accumulatie van ertapenem op.

De gemiddelde plasmaconcentraties ertapenem na een eenmalige intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van 15 mg/kg (tot maximale dosis van 1 g) bij patiënten van 3 tot en met 23 maanden waren 103,8 microgram/ml (C_{max}) 0,5 uur na de dosis (einde infusie), 13,5 microgram/ml 6 uur na toediening, en 2,5 microgram/ml 12 uur na toediening.

De gemiddelde plasmaconcentraties ertapenem na een eenmalige intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van 15 mg/kg (tot maximale dosis van 1 g) bij patiënten van 2 tot en met 12 jaar waren 113,2 microgram/ml (C_{max}) 0,5 uur na de dosis (einde infusie), 12,8 microgram/ml 6 uur na toediening, en 3 microgram/ml 12 uur na toediening.

De gemiddelde plasmaconcentraties ertapenem na een eenmalige intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van 20 mg/kg (tot maximale dosis van 1 g) bij patiënten van 13 tot en met 17 jaar waren 170,4 microgram/ml ($C_{\max}$) 0,5 uur na de dosis (einde infusie), 7 microgram/ml 12 uur na toediening, en 1,1 microgram/ml 24 uur na toediening.

De gemiddelde plasmaconcentraties ertapenem na een eenmalige intraveneuze infusie gedurende 30 minuten van 1 g bij 3 patiënten van 13 tot en met 17 jaar waren 155,9 microgram/ml ($C_{\max}$) 0,5 uur na de dosis (einde infusie) en 6,2 microgram/ml 12 uur na toediening.

Distributie

Ertapenem wordt in hoge mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten. Bij gezonde jonge volwassenen (25 tot en met 45 jaar) neemt de eiwitbinding van ertapenem af naar mate de plasmaconcentratie toeneemt, van ongeveer 95 % gebonden bij een plasmaconcentratie van ongeveer < 50 microgram/ml naar ongeveer 92 % gebonden bij een plasmaconcentratie van ongeveer 155 microgram/ml (gemiddelde concentratie verkregen aan het einde van de infusie na 1 g intraveneus).

Het verdelingsvolume (V_{dss}) van ertapenem bij volwassenen is ongeveer 8 liter (0,11 liter/kg) en ongeveer 0,2 liter/kg bij kinderen van 3 maanden tot en met 12 jaar en ongeveer 0,16 liter/kg bij kinderen van 13 tot en met 17 jaar.

Concentraties van ertapenem in huidblaarvocht bij volwassenen op de verschillende tijdpunten op de derde dag van de eenmaaldaagse intraveneuze doses van 1 g vertoonden een ratio AUC in huidblaarvocht : AUC in plasma van 0,61.

Uit onderzoek *in-vitro* blijkt dat het effect van ertapenem op de plasma-eiwitbinding van in hoge mate aan eiwitten gebonden geneesmiddelen (warfarine, ethinylestradiol en norethindron) gering was. De verandering in binding was bij de piekplasmaconcentratie van ertapenem na een dosis 1 g < 12 %. *In-vivo* verminderde probenecide (500 mg om de 6 uur) de fractie van gebonden ertapenem in het plasma aan het einde van de infusie bij personen die een eenmalige intraveneuze dosis 1 g kregen van ongeveer 91 % naar ongeveer 87 %. De effecten van deze verandering zijn naar verwachting van voorbijgaande aard. Een klinisch belangrijke interactie als gevolg van verdringing van een ander geneesmiddel door ertapenem of van ertapenem door een ander geneesmiddel is onwaarschijnlijk.

Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat ertapenem geen remming geeft van het door P-glycoproteïne gemedieerd transport van digoxine of vinblastine en dat ertapenem geen substraat is voor het door P-glycoproteïne gemedieerd transport.

Biotransformatie

Bij gezonde jonge volwassenen (23 tot en met 49 jaar) bestaat na intraveneuze infusie van radioactief gelabeld 1 gram ertapenem, de radioactiviteit in het plasma voornamelijk (94 %) uit ertapenem. De belangrijkste metaboliet van ertapenem is het openringderivaat dat wordt gevormd door dehydropeptidase-I-gemedieerde hydrolyse van de bètalactamring.

Uit *in-vitro*-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat ertapenem geen remming geeft van het metabolisme dat wordt gemedieerd door een van de 6 belangrijke isovormen van CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4.

Eliminatie

Na toediening van een radioactief gelabelde intraveneuze dosis ertapenem 1 g aan gezonde jonge volwassenen (23 tot en met 49 jaar) wordt ongeveer 80 % in de urine en 10 % in de feces teruggevonden. Van de 80 % teruggevonden in de urine wordt ongeveer 38 % uitgescheiden als onveranderd ertapenem en ongeveer 37 % als de openringmetaboliet.

Bij gezonde jonge volwassenen (18 tot en met 49 jaar) en patiënten van 13 tot en met 17 jaar die een intraveneuze dosis 1 g kregen was de gemiddelde halfwaardetijd in het plasma ongeveer 4 uur. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd bij kinderen van 3 maanden tot en met 12 jaar is ongeveer 2,5 uur.

De gemiddelde concentratie ertapenem in de urine gedurende de periode 0 tot 2 uur na toediening was meer dan 984 microgram/ml en gedurende de periode 12 tot 24 uur na toediening meer dan 52 microgram/ml.

Speciale populaties

Geslacht

De plasmaconcentratie van ertapenem is bij mannen en vrouwen vergelijkbaar.

Ouderen

Plasmaconcentraties na een 1 g en 2 g intraveneuze dosis van ertapenem zijn iets hoger (respectievelijk ongeveer 39 % en 22 %) bij gezonde ouderen (≥ 65 jaar) dan bij jonge volwassenen (< 65 jaar). Als er geen ernstige nierfunctiestoornis bestaat, hoeft de dosering voor oudere patiënten niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De plasmaconcentraties ertapenem bij kinderen van 13 tot en met 17 jaar zijn na een eenmaaldaagse intraveneuze dosis 1 gram vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Na de dosis 20 mg/kg (tot maximale dosis van 1 gram) waren de waarden van de farmacokinetische parameters bij patiënten van 13 tot en met 17 jaar over het algemeen vergelijkbaar met die bij gezonde jonge volwassenen. Om een schatting te kunnen maken van de farmacokinetische data als alle patiënten in deze leeftijdsgroep een dosis 1 gram zouden krijgen, werden de farmacokinetische gegevens berekend met aanpassing voor een dosis 1 g, uitgaande van lineariteit. Uit vergelijking van de resultaten blijkt dat een eenmaaldaagse dosis ertapenem 1 g bij patiënten van 13 tot en met 17 jaar een farmacokinetisch profiel heeft dat vergelijkbaar is met dat bij volwassenen. De ratio's (13 tot en met 17 jaar/volwassenen) voor AUC, concentratie aan einde infusie en concentratie halverwege het doseringsinterval waren respectievelijk 0,99, 1,20 en 0,84.

De plasmaconcentraties halverwege het doseringsinterval na een eenmalige intraveneuze dosis ertapenem 15 mg/kg bij patiënten van 3 maanden tot en met 12 jaar zijn vergelijkbaar met de plasmaconcentraties halverwege het doseringsinterval na een eenmaaldaagse intraveneuze dosis 1 gram bij volwassenen (zie Plasmaconcentraties). De plasmaklaring (ml/min/kg) van ertapenem bij patiënten van 3 maanden tot en met 12 jaar is ongeveer tweemaal hoger in vergelijking met die bij volwassenen. Bij de dosis 15 mg/kg waren de AUC-waarde en plasmaconcentraties bij het midden van het doseringsinterval bij patiënten van 3 maanden tot en met 12 jaar vergelijkbaar met die bij jonge gezonde volwassenen die een intraveneuze dosis ertapenem 1 g kregen.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van ertapenem bij patiënten met leverfunctiestoornis is niet vastgesteld. Gezien de beperkte mate van metabolisme van ertapenem door de lever zal de farmacokinetiek naar verwachting niet door een leverfunctiestoornis worden beïnvloed. Daarom wordt bij patiënten met een leverfunctiestoornis geen dosisaanpassing aanbevolen.

Nierfunctiestoornis

Na een eenmalige intraveneuze dosis ertapenem 1 g bij volwassenen komen de AUC's van het totale ertapenem (gebonden en ongebonden) en van ongebonden ertapenem bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (Cl_{cr} 60 tot 90 ml/min/1,73 m²) overeen met die bij gezonde proefpersonen (leeftijd 25 tot en met 82 jaar). Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (Cl_{cr} 31 tot 59 ml/min/1,73 m²) zijn de AUCs van het totale ertapenem en van ongebonden ertapenem respectievelijk ongeveer 1,5 en 1,8 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (Cl_{cr} 5 tot 30 ml/min/1,73 m²) zijn de AUCs van het totale ertapenem en van ongebonden ertapenem respectievelijk ongeveer 2,6 en 3,4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten die hemodialyse behoeven zijn de AUCs van het totale ertapenem en van ongebonden ertapenem respectievelijk ongeveer 2,9 en 6 maal hoger, tussen de dialyse sessies, dan bij gezonde proefpersonen. Na een eenmalige intraveneuze dosis 1 g direct voor hemodialyse wordt ongeveer 30 % van de dosis in het dialysaat teruggevonden. Er zijn geen gegevens bij kinderen met een nierfunctiestoornis.

Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van ertapenem bij patiënten met een gevorderde nierfunctiestoornis en patiënten die hemodialyse nodig hebben om een dosisaanbeveling te ondersteunen. Daarom moet ertapenem bij deze patiënten niet worden toegepast.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Wel werd bij ratten die hoge doses ertapenem kregen, een verlaagde neutrofielentelling waargenomen, wat niet als een belangrijke veiligheidskwestie werd beschouwd.

Er zijn geen langdurige onderzoeken bij dieren verricht om het carcinogeen potentieel van ertapenem te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydrogeencarbonaat (E500)
Natriumhydroxide (E524) (voor pH- aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gebruik geen oplosmiddelen of infusievloeistoffen met dextrose voor reconstitutie of toediening van ertapenem.

Omdat de verenigbaarheid niet verder onderzocht is, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie: Gereconstitueerde oplossingen moeten onmiddellijk worden gebruikt.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik voor verdunde oplossingen (ongeveer 20 mg/ml ertapenem) is aangetoond gedurende 6 uur bij 25 °C of gedurende 24 uur bij 2 tot 8 °C (in een koelkast). Oplossingen moeten binnen 4 uur nadat ze uit de koelkast zijn gehaald, worden gebruikt. Vries oplossingen van Ertapenem AptaPharma niet in.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, heldere, type I glazen injectieflacons van 20 ml met een injectiestop van chloorbutylrubber en een aluminium/gelakte flip-off dop.

Geleverd in verpakkingen met 1 of 10 injectieflacons.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzingen: Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gereconstitueerde oplossingen moeten direct na bereiding worden verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing.

Bereiding voor intraveneuze toediening:

Ertapenem Aptapharma moet voor toediening worden gereconstitueerd en dan verdund.

Volwassenen en adolescenten (13 tot en met 17 jaar)

Reconstitutie

Reconstitueer de inhoud van een injectieflacon Ertapenem Aptapharma 1 g met 10 ml water voor injectie of een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) om een gereconstitueerde oplossing van ongeveer 100 mg/ml te verkrijgen. Los het poeder op door goed te schudden.

Verdunning

Voor een zak met 50 ml oplosmiddel: Om een dosis 1 g te verkrijgen wordt de inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon direct overgebracht in een 50 ml zak van een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %); of

Voor een flacon met 50 ml oplosmiddel: Voor een dosis van 1 g, 10 ml optrekken uit een 50 ml-flacon natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) en weggooien. Breng de inhoud van de gereconstitueerde flacon 1 g Ertapenem Aptapharma over in de 50 ml-flacon natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %).

Infusie

Gedurende 30 minuten infunderen.

Kinderen (3 maanden tot en met 12 jaar)

Reconstitutie

Reconstitueer de inhoud van een injectieflacon Ertapenem Aptapharma 1 g met 10 ml water voor injectie of een oplossing van natriumchloride 0,9 mg/ml (0,9 %) om een gereconstitueerde oplossing van ongeveer 100 mg/ml te verkrijgen. Los het poeder op door goed te schudden.

Verdunning

Voor een zak met oplosmiddel: Breng een hoeveelheid equivalent aan 15 mg/kg lichaamsgewicht (niet meer dan 1 g/dag) over in een zak met een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) voor een uiteindelijke concentratie van 20 mg/ml of minder; of

Voor een flacon met oplosmiddel: Breng een hoeveelheid equivalent aan 15 mg/kg (niet meer dan 1 g/dag) over in een flacon met een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) voor een uiteindelijke concentratie van 20 mg/ml of minder

Infusie

Gedurende 30 minuten infunderen.

Ertapenem Aptapharma blijkt verenigbaar te zijn met intraveneuze oplossingen met natriumheparine en kaliumchloride.

De gereconstitueerde oplossingen moeten voor toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd als de verpakking dat toelaat. Oplossingen Ertapenem AptaPharma variëren in kleur van kleurloos tot vaal geel. Kleurvariaties binnen dit bereik hebben geen invloed op de sterkte.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ertapenem AptaPharma 1 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie - RVG 133190

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 5.1, 6.1, 6.3 en de opmaak : 13 november 2024