## ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INVANZ 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1,0 g Ertapenem.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 1-g-Dosis enthält ca. 6,0 mmol Natrium (ca. 137 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Weißes bis gelblich-weißes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

### Behandlung

INVANZ ist indiziert bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren) und bei Erwachsenen zur Behandlung folgender Infektionen, wenn diese durch sicher oder wahrscheinlich Ertapenem-empfindliche Bakterien verursacht sind und eine parenterale Therapie erfordern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Intraabdominelle Infektionen
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute gynäkologische Infektionen
- Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß (siehe Abschnitt 4.4).

### Prävention

INVANZ ist zur Prophylaxe postoperativer Infektionen des Bauchraums nach elektiven kolorektalen Eingriffen bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Die offiziellen Therapieempfehlungen zum angemessenen Einsatz von Antibiotika sollten beachtet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### **Dosierung**

### Behandlung

Erwachsene und Jugendliche (13 - 17 Jahre): Die Dosis beträgt 1 Gramm (g) INVANZ einmal täglich intravenös (siehe Abschnitt 6.6).

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (3 Monate - 12 Jahre): Die Dosis beträgt 15 mg/kg KG INVANZ zweimal täglich intravenös (maximal 1 g/Tag) (siehe Abschnitt 6.6).

### Prävention

*Erwachsene:* Zur Prävention postoperativer Infektionen des Bauchraums nach elektiven kolorektalen Eingriffen sollte die Gabe der empfohlenen Dosierung von 1 g intravenös als Einzeldosis 1 Stunde vor dem chirurgischen Eingriff beendet sein.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von INVANZ bei Kindern unter 3 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Beeinträchtigung der Nierenfunktion

INVANZ kann zur Behandlung von Infektionen auch bei erwachsenen Patienten mit geringer bis mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion eingesetzt werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min/1,73 m² ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ertapenem bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor, die eine Dosierungsempfehlung ermöglichen. Daher darf Ertapenem bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Für Kinder und Jugendliche mit beeinträchtigter Nierenfunktion stehen keine Daten zur Verfügung.

### Hämodialyse

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ertapenem bei Hämodialyse-Patienten vor, die eine Dosierungsempfehlung ermöglichen. Daher darf Ertapenem bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

### Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Ältere Patienten

Die empfohlene Dosis für INVANZ sollte angewendet werden, außer bei Fällen mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (siehe *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*).

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung: INVANZ sollte über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert werden.

Normalerweise beträgt die Therapiedauer mit INVANZ 3 - 14 Tage, wobei sie nach Art und Schwere der Infektion und den zugrunde liegenden Krankheitserregern entsprechend schwanken kann. Wenn klinisch angezeigt, kann nach einer Besserung des klinischen Befundes auf ein geeignetes orales Antibiotikum umgestellt werden.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen andere Antibiotika vom Carbapenem-Typ.
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Überempfindlichkeit

Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Beta-Laktam-Antibiotika berichtet. Diese Reaktionen sind insbesondere bei Personen mit multiplen Allergien in der Anamnese zu erwarten. Vor Beginn der Behandlung mit Ertapenem ist eine sorgfältige Nachfrage hinsichtlich einer früheren

Überempfindlichkeitsreaktion auf Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika und weitere Allergene einzuholen (siehe Abschnitt 4.3). Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Ertapenem (siehe Abschnitt 4.8) muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen erfordern sofortige Notfallmaßnahmen.

### Superinfektion

Eine Langzeitbehandlung mit Ertapenem kann zu einem überschießenden Wachstum nicht empfindlicher Erreger führen. Der Zustand des Patienten ist unbedingt wiederholt zu kontrollieren. Wenn eine Superinfektion während der Behandlung auftritt, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

### Antibiotika-assoziierte Kolitis

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden unter Ertapenem berichtet; ihr Verlauf kann leicht bis lebensbedrohlich sein. Deshalb ist diese Diagnose unbedingt in Erwägung zu ziehen, wenn bei Patienten nach der Anwendung von Antibiotika Durchfälle auftreten. Ein Absetzen der Therapie mit INVANZ und die Einleitung einer gegen *Clostridioides difficile* gerichteten Behandlung sind in Erwägung zu ziehen. Peristaltikhemmende Arzneimittel dürfen nicht gegeben werden.

### Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden bei erwachsenen Patienten, die mit Ertapenem (1 g einmal täglich) behandelt wurden, während der Studiendauer und einer 14-tägigen Nachbeobachtungsphase Krampfanfälle berichtet. Krampfanfälle betrafen zumeist ältere Patienten, Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) (z. B. Hirnläsionen oder Krampfanfälle in der Krankengeschichte) und/oder mit eingeschränkter Nierenfunktion. Nach Markteinführung wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.

### Enzephalopathie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ertapenem wurden Fälle von Enzephalopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf eine Ertapenem-induzierte Enzephalopathie (z. B. Myoklonus, Krampfanfälle, veränderter mentaler Status, herabgesetztes Bewusstsein) sollte ein Absetzen von Ertapenem erwogen werden. Patienten mit Nierenfunktionsstörung haben ein höheres Risiko für eine Ertapenem-induzierte Enzephalopathie und die Rückbildung kann verlängert sein.

Gleichzeitige Anwendung mit Valproinsäure/Valproat-Seminatrium Die gleichzeitige Anwendung von Ertapenem und Valproinsäure/Valproat-Seminatrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Suboptimale Exposition

Auf Basis der verfügbaren Daten ist nicht auszuschließen, dass in den wenigen Fällen, in denen ein chirurgischer Eingriff länger als 4 Stunden dauert, Patienten suboptimalen Ertapenem-Konzentrationen und damit dem Risiko eines möglichen Therapieversagens ausgesetzt sein könnten. Daher ist bei diesen außergewöhnlichen Fällen Vorsicht geboten.

### Hinweise zur Anwendung bei bestimmten Patientengruppen

Zur Behandlung schwerer Infektionen mit Ertapenem liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In klinischen Studien zur Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie bei Erwachsenen hatten 25 % der auswertbaren Patienten, die mit Ertapenem behandelt wurden, eine schwere Pneumonie (definiert als Pneumonia Severity Index > Grad III). In einer klinischen Studie zur Behandlung akuter gynäkologischer Infektionen bei Erwachsenen hatten 26 % der auswertbaren Patientinnen, die mit Ertapenem behandelt wurden, eine schwere Infektion (definiert als Fieber ≥ 39 °C und/oder Bakteriämie); zehn Patientinnen hatten eine Bakteriämie. In einer klinischen Studie zur Behandlung intraabdomineller Infektionen mit Ertapenem bei Erwachsenen hatten 30 % der auswertbaren Patienten eine generalisierte Peritonitis und 39 % Infektionen, die andere Regionen als den Appendix betrafen, wie Magen, Duodenum, Dünndarm, Kolon und Gallenblase; nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit APACHE II Score ≥ 15 konnte mikrobiologisch ausgewertet werden. Die Wirksamkeit bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

Die Wirksamkeit von INVANZ bei der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie, verursacht durch Penicillin-resistente *Streptococci pneumoniae*, ist nicht nachgewiesen.

Die Wirksamkeit von Ertapenem bei der Behandlung von Infektionen des diabetischen Fußes mit gleichzeitiger Osteomyelitis ist nicht nachgewiesen.

Bei Kindern unter zwei Jahren gibt es relativ wenig Erfahrung mit Ertapenem. In dieser Altersgruppe sollte die Empfindlichkeit der Erreger für Ertapenem besonders sorgfältig ermittelt werden. Für Kinder unter drei Monaten liegen keine Daten vor.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 137 mg Natrium pro 1,0 g Dosis, entsprechend 6,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die infolge einer Hemmung der durch Glykoprotein P oder der durch CYP vermittelten Clearance von Arzneimitteln verursacht werden, sind unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

Es wurde über Verminderungen der Valproinsäure-Konzentration im Serum berichtet, die unter den therapeutischen Bereich sinken kann, wenn Valproinsäure gleichzeitig mit Carbapenem-Antibiotika angewendet wurde. Die erniedrigte Serum-Konzentration von Valproinsäure kann zu einer unzureichenden Kontrolle von Krampfanfällen führen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ertapenem und Valproinsäure/Valproat-Seminatrium nicht empfohlen und eine alternative antibiotische oder eine alternative antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und kontrollierten Studien bei Schwangeren durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keinen Hinweis auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen im Hinblick auf eine Schwangerschaft, die embryofetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung.

Ertapenem sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

### <u>Stillzeit</u>

Ertapenem tritt in die Muttermilch über. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen auf den Säugling darf während der Behandlung mit Ertapenem nicht gestillt werden.

### **Fertilität**

Hinsichtlich der Auswirkungen einer Behandlung mit Ertapenem auf die Fertilität von Männern und Frauen liegen keine adäquaten und kontrollierten Studien vor. In präklinischen Studien zeigten sich keine direkt und indirekt schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

INVANZ kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen der Patienten beeinträchtigen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Schwindel und Schläfrigkeit unter INVANZ berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

### 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

### Erwachsene

Insgesamt wurden im Rahmen von klinischen Studien über 2 200 Patienten mit Ertapenem behandelt, von denen mehr als 2 150 Ertapenem in einer Dosierung von 1 g erhielten. Nebenwirkungen (d. h. vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher arzneimittelbedingte unerwünschte Wirkungen bewertet) traten bei ca. 20 % der mit Ertapenem behandelten Patienten auf. Bei 1,3 % der Patienten kam es zu einem Abbruch der Therapie infolge von Nebenwirkungen. In einer klinischen Studie zur Prophylaxe postoperativer Infektionen des Bauchraums nach kolorektalen Eingriffen erhielten weitere 476 Patienten Ertapenem als 1-g-Einzeldosis vor einem chirurgischen Eingriff.

Bei Patienten, die mit INVANZ in Monotherapie behandelt wurden, traten während der Therapie mit INVANZ und einer 14-tägigen Nachbeobachtungsphase folgende Nebenwirkungen am häufigsten auf: Diarrhö (4,8 %), Komplikationen an der Infusionsstelle (4,5 %) und Übelkeit (2,8 %).

Bei Patienten, die mit INVANZ in Monotherapie behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Laborwertveränderungen sowie ihre jeweiligen Inzidenzen während der Therapie mit INVANZ und einer 14-tägigen Nachbeobachtungsphase: Anstieg von ALT (Alaninaminotransferase) (4,6 %), AST (Aspartataminotransferase) (4,6 %), der alkalischen Phosphatase (3,8 %) und der Thrombozytenzahl (3,0 %).

### Kinder und Jugendliche (3 Monate - 17 Jahre):

Insgesamt wurden im Rahmen von klinischen Studien 384 Patienten mit Ertapenem behandelt. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil mit dem erwachsener Patienten vergleichbar. Nebenwirkungen (d. h. vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher arzneimittelbedingte unerwünschte Wirkungen bewertet) traten bei ca. 20,8 % der mit Ertapenem behandelten Patienten auf. Bei 0,5 % der Patienten kam es zu einem Abbruch der Therapie infolge von Nebenwirkungen.

Bei Patienten, die mit INVANZ in Monotherapie behandelt wurden, traten während der Therapie mit INVANZ und einer 14-tägigen Nachbeobachtungsphase folgende Nebenwirkungen am häufigsten auf: Diarrhö (5,2 %) und Schmerzen an der Infusionsstelle (6,1 %).

Bei Patienten, die mit INVANZ in Monotherapie behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Laborwertveränderungen sowie ihre jeweiligen Inzidenzen während der Therapie mit INVANZ und einer 14-tägigen Nachbeobachtungsphase: Abnahmen der neutrophilen Granulozyten (3,0 %), Anstiege von ALT (2,9 %) und AST (2,8 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit INVANZ in Monotherapie behandelt wurden, wurden während der Therapie mit INVANZ und einer 14-tägigen Nachbeobachtungsphase folgende Nebenwirkungen berichtet:

Häufig ( $\geq 1/100$  bis < 1/10), gelegentlich ( $\geq 1/1$  000 bis < 1/100), selten ( $\geq 1/10$  000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

	Erwachsene ab 18 Jahren	Kinder und Jugendliche (3 Monate - 17 Jahre)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich: orale Candidiasis, Candidiasis, Pilzinfektion, pseudomembranöse Enterokolitis, Kolpitis Selten: Pneumonie, Dermatomykose, postoperative Wundinfektion, Harnwegsinfektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten: Neutropenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Allergie Nicht bekannt: Anaphylaxie einschließlich anaphylaktoider Reaktionen	
Stoffwechsel- und	Gelegentlich: Anorexie	
Ernährungsstörungen Psychiatrische Erkrankungen	Selten: Hypoglykämie Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Verwirrtheitszustände	Nicht bekannt: Beeinträchtigung des
	Selten: Unruhe, Angstzustände, Depressionen Nicht bekannt: Beeinträchtigung des mentalen Status (einschließlich Aggression, Delirium, Orientierungsstörung, veränderter Gemütszustand)	mentalen Status (einschließlich Aggression)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen, Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4) Selten: Tremor, Synkope Nicht bekannt: Halluzinationen, getrübter Bewusstseinszustand, Dyskinesie, Myoklonus, Gangunsicherheit, Enzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich: Kopfschmerzen Nicht bekannt: Halluzinationen
Augenerkrankungen	Selten: Veränderungen an den Skleren	
Herzerkrankungen	Gelegentlich: Sinusbradykardie Selten: Arrhythmie, Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Häufig: Komplikationen an der Infusionsstelle, Phlebitis/ Thrombophlebitis Gelegentlich: Hypotonie Selten: Blutungen, erhöhter Blutdruck	Gelegentlich: Flush, Hypertonie

	Erwachsene ab 18 Jahren	Kinder und Jugendliche (3 Monate - 17 Jahre)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Dyspnö, Beschwerden im Rachen- u. Schlundraum Selten: verstopfte Nase, Husten, Nasenbluten, Rasselgeräusche, Giemen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen Gelegentlich: Obstipation, Säurereflux, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Bauchschmerzen Selten: Dysphagie, Stuhlinkontinenz, Pelveoperitonitis Nicht bekannt: Zahnverfärbungen  Häufig: Diarrhö. Gelegentlich: veränderte Stuhlfarbe, Meläna	
Leber- und	Selten: Cholezystitis, Gelbsucht,	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Erkrankungen der Nieren und Harnwege Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Leberfunktionsstörungen  Häufig: Ausschlag, Pruritus  Gelegentlich: Erythem, Urtikaria  Selten: Dermatitis, Desquamation, Hypersensitivitätsvaskulitis  Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)  Selten: Muskelkrämpfe, Schulterschmerzen Nicht bekannt: Muskelschwäche  Selten: Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen  Selten: Abort	Häufig: Windeldermatitis. Gelegentlich: Erythem, Hautausschlag, Petechien
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten: genitale Blutungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Extravasation, Schwäche/Müdigkeit, Fieber, Ödeme/Schwellungen, Schmerzen im Brustkorb Selten: Verhärtungen an der Infusionsstelle, Unwohlsein	Häufig: Schmerzen an der Infusionsstelle Gelegentlich: Brennen an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Wärmegefühl an der Infusionsstelle

	Erwachsene ab 18 Jahren	Kinder und Jugendliche (3 Monate - 17 Jahre)
Untersuchungen		
Klinische Chemie	Häufig: Erhöhungen von ALT und AST und alkalischer Phosphatase Gelegentlich: Erhöhung des Gesamt-Serum-Bilirubins, des direkten Serum-Bilirubins, des indirekten Serum-Bilirubins, des Serum-Kreatinins, des Serum-Harnstoffs und der Serum-Glukose Selten: Erniedrigung von Serum-Bikarbonat, Serum-Kreatinin und Serum-Kalium; Erhöhung von Serum-LDH, Serum-Phosphat und Serum-Kalium	Häufig: Erhöhungen von ALT und AST
Hämatologie	Häufig: Anstieg der Thrombozytenzahl Gelegentlich: Abnahme der Anzahl der Leukozyten, der Thrombozyten, der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits; Anstieg der Anzahl der eosinophilen Granulozyten, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), der Prothrombinzeit, Anstieg der Anzahl der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten und der Leukozyten Selten: Abnahme der Anzahl der Lymphozyten; Anstieg der Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten, der Lymphozyten, der Metamyelozyten, der Monozyten, der Myelozyten,	Häufig: Abnahme der Anzahl der neutrophilen Granulozyten Gelegentlich: Anstieg der Thrombozytenzahl, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der Prothrombinzeit; Abnahmen des Hämoglobins
Urinanalyse	der atypischen Lymphozyten  Gelegentlich: vermehrter Nachweis von Bakterien im Urin, Leukozyten im Urin, Epithelzellen und Erythrozyten im Urin; Hefepilze im Urin. Selten: Anstieg des Urobilinogen	
Verschiedenes	Gelegentlich: Clostridioides difficile-Toxin: positiv	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Ertapenem. Eine Überdosierung von Ertapenem ist unwahrscheinlich. Die intravenöse Anwendung einer 3-g-Tagesdosis Ertapenem über 8 Tage bei erwachsenen Probanden führte zu keinen signifikanten toxischen Wirkungen. In klinischen Studien mit Erwachsenen führten unbeabsichtigt höhere Anwendungen von bis zu 3 g pro Tag nicht zu klinisch signifikanten Nebenwirkungen. In pädiatrischen Studien führte eine intravenöse (i. v.) Einzeldosis von 40 mg/kg bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag nicht zu toxischen Wirkungen.

Im Fall einer Überdosierung muss die Therapie mit INVANZ abgesetzt werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen sind evtl. zu ergreifen, bis Ertapenem renal ausgeschieden ist.

Ertapenem ist bis zu einem gewissen Grad hämodialysierbar (siehe Abschnitt 5.2); es gibt keine Daten über den Einsatz der Hämodialyse zur Behandlung der Überdosierung.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

### Allgemeine Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme, ATC-Code: J01DH03

### Wirkmechanismus

Ertapenem hemmt die Zellwandsynthese von Bakterien nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Bei *Escherichia coli* ist die Affinität zu den PBP 2 und 3 am höchsten.

### Verhältnis Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD)

Ähnlich wie für andere Beta-Laktam-Antibiotika wurde in präklinischen Studien zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nachgewiesen, dass der Zeitpunkt, zu dem die Plasmakonzentration von Ertapenem die MHK für die infektiösen Erreger übersteigt, eng mit der Wirksamkeit zusammenhängt.

### Resistenzmechanismus

Bei Bakterienspezies, die als Ertapenem-sensibel gelten, war in Überwachungsstudien in Europa selten eine Resistenz zu beobachten. Von den resistenten Isolaten zeigten einige, wenn auch nicht alle, eine Resistenz gegen andere Antibiotika der Carbapenem-Klasse. Ertapenem ist ausreichend stabil gegen Hydrolyse durch die meisten Beta-Laktamase-Klassen wie Penicillinasen, Cephalosporinasen und Breitspektrum-Beta-Laktamasen, nicht aber gegenüber Metallo-Beta-Laktamasen.

Methicillin-resistente *Staphylococci* und *Enterococci* sind gegenüber Ertapenem aufgrund einer Unempfindlichkeit der Penicillin-bindenden Ziel-Proteine (PBP) resistent. *P. aeruginosa* und andere nicht fermentative Bakterien sind im Allgemeinen resistent, vermutlich aufgrund einer begrenzten Penetration und eines aktiven Efflux.

Bei *Enterobacteriaceae* ist eine Resistenz ungewöhnlich und Ertapenem ist im Allgemeinen wirksam gegenüber jenen mit Breitspektrum-Beta-Laktamasen (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs). Es kann jedoch eine Resistenz beobachtet werden, wenn ESBLs oder andere potente Beta-Laktamasen (z. B. vom AmpC-Typ) in Verbindung mit einer verminderten Permeabilität, die bei Verlust eines oder mehrerer Porine der äußeren Membran oder bei erhöhtem Efflux entsteht, präsent sind. Es kann ebenfalls zu einer Resistenz kommen, wenn Beta-Laktamasen mit einer signifikant Carbapenem-

hydrolysierenden Aktivität (z. B. IMP- und VIM-Metallo-Beta-Laktamasen oder solche vom KPC-Typ) dazukommen, obwohl diese selten sind.

Der Wirkmechanismus von Ertapenem unterscheidet sich von dem anderer Antibiotikaklassen wie z. B. Chinolonen, Aminoglykosiden, Makroliden und Tetrazyklinen. Zwischen Ertapenem und diesen Substanzen gibt es keine Kreuzresistenz durch unterschiedliche Zielstrukturen. Mikroorganismen können jedoch Resistenzen gegen mehr als eine Antibiotikaklasse zeigen, wenn der Mechanismus gänzlich oder teilweise in der Impermeabilität und/oder einem aktiven Efflux für einige Verbindungen besteht.

### Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Ertapenem festgelegt und sind hier aufgeführt: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints">https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints</a> en.xlsx

Die verordnenden Ärzte werden gebeten, Informationen zu lokalen MHK-Breakpoints, falls vorhanden, heranzuziehen.

### Mikrobiologische Empfindlichkeit

Das Vorkommen erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch variieren und sich mit der Zeit verändern, weshalb lokale Resistenzdaten wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Örtlich begrenzte Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern wurden in der Europäischen Gemeinschaft berichtet. Die untenstehende Tabelle kann nur einen Anhalt für die Wahrscheinlichkeit geben, ob die Mikroorganismen Ertapenem-sensibel sein werden oder nicht.

### Allgemein sensible Spezies:

Grampositive Aerobier:

Methicillin-sensible Staphylokokken (einschließlich Staphylococcus aureus)\*

Streptococcus agalactiae\*

Streptococcus pneumoniae\*†

Streptococcus pyogenes\*

Gramnegative Aerobier:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli\*

Haemophilus influenzae\*

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae\*

Moraxella catarrhalis\*

Morganella morganii

Proteus mirabilis\*

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

### Anaerobier:

Clostridium spp. (außer C. difficile)\*

Eubacterium spp.\*

Fusobacterium spp.\*

Peptostreptococcus spp.\*

Porphyromonas asaccharolytica\*

Prevotella spp.\*

### Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte:

Grampositive Aerobier:

Methicillin-resistente Staphylokokken +#

Anaerobier:

Bacteroides fragilis und Spezies der B. fragilis-Gruppe\*

### **Grundsätzlich resistente Erreger:**

Grampositive Aerobier:

Corynebacterium jeikeium

Enterokokken einschließlich Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium

Gramnegative Aerobier:

Aeromonas spp.

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia

Pseudomonas aeruginosa

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobier:

Lactobacillus spp.

Andere:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Rickettsia spp.

Legionella spp.

### Informationen aus klinischen Studien

### Wirksamkeit in pädiatrischen Studien

In randomisierten multizentrischen Vergleichsstudien wurde in erster Linie die Sicherheit und in zweiter Linie die Wirksamkeit von Ertapenem bei Kindern zwischen drei Monaten und 17 Jahren geprüft.

Unten abgebildet ist der Anteil der auf die Behandlung günstig ansprechenden Patienten (n) des Studiengesamtkollektivs (m) der primären Wirksamkeitsanalyse [MITT = Modified-Intent-to-Treat]:

Krankheits-		Ertapenem		Ceftriaxon	
gruppe <sup>†</sup>	Altersgruppe	n/m	%	n/m	%
ambulant	3 bis 23 Monate	31/35	88,6	13/13	100,0
erworbene					
Pneumonien					
	2 bis 12 Jahre	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 bis 17 Jahre	3/3	100,0	3/3	100,0
Krankheits-		Erta	apenem	Ticarcillin	/Clavulanat
gruppe	Altersgruppe	n/m	%	n/m	%
intraabdominelle	2 bis 12 Jahre	28/34	82,4	7/9	77,8
Infektionen					
	13 bis 17 Jahre	15/16	93,8	4/6	66,7
akute Becken-	13 bis 17 Jahre	25/25	100,0	8/8	100,0
infektionen					

<sup>†</sup> Einschließlich 9 Patienten der Ertapenemgruppe (7 ambulant erworbene Pneumonien und 2 intraabdominelle Infektionen), 2 Patienten in der Ceftriaxongruppe (2 ambulant erworbene Pneumonien) und eines Patienten mit

<sup>\*</sup> In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit zufriedenstellend nachgewiesen.

<sup>†</sup> Ein Wirksamkeitsnachweis für INVANZ bei der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie mit Penicillin-resistenten *Streptococci pneumoniae* liegt nicht vor.

<sup>&</sup>lt;sup>+</sup> Vorkommen erworbener Resistenz > 50 % in einigen Mitgliedsstaaten.

<sup>#</sup> Methicillin-resistente Staphylokokken (einschließlich MRSA) sind grundsätzlich gegenüber Beta-Laktamen resistent.

intraabdominellen Infektionen in der Ticarcillin/Clavulanat-Gruppe mit sekundärer Bakteriämie bei Studieneintritt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### <u>Plasmakonzentrationen</u>

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen betrugen bei jungen gesunden Erwachsenen (25 - 45 Jahre alt) nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion einer Einzeldosis von 1 g Ertapenem 155 Mikrogramm/ml (C<sub>max</sub>) nach 0,5 Stunden (Beendigung der Infusion), 9 Mikrogramm/ml nach 12 Stunden und 1 Mikrogramm/ml nach 24 Stunden.

Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) von Ertapenem nimmt bei Erwachsenen nahezu proportional zur Dosis in einem Dosisbereich von 0,5 - 2 g zu.

Es gibt bei Erwachsenen keine Kumulation nach mehrfach intravenös verabreichten Dosen von 0,5 - 2 g Ertapenem täglich.

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen betrugen bei 3 - 23 Monate alten Patienten nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion einer Einzeldosis von 15 mg/kg Ertapenem (bis zu einer Höchstdosis von 1 g) 103,8 Mikrogramm/ml (C<sub>max</sub>) nach 0,5 Stunden (Beendigung der Infusion), 13,5 Mikrogramm/ml nach 6 Stunden und 2,5 Mikrogramm/ml nach 12 Stunden.

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen betrugen bei 2 - 12-jährigen Patienten nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion einer Einzeldosis von 15 mg/kg Ertapenem (bis zu einer Höchstdosis von 1 g) 113,2 Mikrogramm/ml (C<sub>max</sub>) nach 0,5 Stunden (Beendigung der Infusion), 12,8 Mikrogramm/ml nach 6 Stunden und 3,0 Mikrogramm/ml nach 12 Stunden.

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen betrugen bei 13 - 17-jährigen Patienten nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion einer Einzeldosis von 20 mg/kg Ertapenem (bis zu einer Höchstdosis von 1 g) 170,4 Mikrogramm/ml ( $C_{max}$ ) nach 0,5 Stunden (Beendigung der Infusion), 7,0 Mikrogramm/ml nach 12 Stunden und 1,1 Mikrogramm/ml nach 24 Stunden.

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen betrugen bei drei Patienten zwischen 13 und 17 Jahren nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion einer Einzeldosis von 1 g Ertapenem 155,9 Mikrogramm/ml ( $C_{max}$ ) nach 0,5 Stunden (Beendigung der Infusion) und 6,2 Mikrogramm/ml nach 12 Stunden.

### Verteilung

Ertapenem ist in hohem Ausmaß an menschliche Plasmaproteine gebunden. Bei jungen gesunden Erwachsenen (25 - 45 Jahre alt) nahm die Proteinbindung von Ertapenem mit zunehmenden Plasmakonzentrationen von ca. 95 % Bindung bei einer Plasmakonzentration von < 50 Mikrogramm/ml auf ca. 92 % Bindung bei einer ungefähren Plasmakonzentration von ca. 155 Mikrogramm/ml ab (mittlere Konzentration nach Beendigung der intravenösen Infusion von 1 g).

Das Verteilungsvolumen (V<sub>dss</sub>) von Ertapenem beträgt ca. 8 Liter (0,11 Liter/kg) bei Erwachsenen, bei pädiatrischen Patienten zwischen 3 Monaten und 12 Jahren ca. 0,2 Liter/kg und bei pädiatrischen Patienten zwischen 13 und 17 Jahren ca. 0,16 Liter/kg.

Die Ertapenem-Konzentrationen, die in der Flüssigkeit von Hautblasen bei Erwachsenen am 3. Tag nach einer intravenös verabreichten Dosis von 1 g einmal täglich bei allen Probenentnahmezeitpunkten erreicht wurden, zeigten ein Verhältnis der AUC in der Blasenflüssigkeit zur AUC im Plasma von 0,61.

*In-vitro-*Studien ergaben nur einen geringen Einfluss von Ertapenem auf die Plasmaproteinbindung von Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung (Warfarin, Ethinylestradiol und Norethisteron). Die Veränderung der Bindung betrug < 12 % zum Zeitpunkt der Plasmaspitzenkonzentration von Ertapenem im Plasma nach einer Dosis von 1 g. Bei Probanden, denen Ertapenem mit einer

Einzeldosis von 1 g infundiert wurde, senkte Probenecid (500 mg alle 6 Stunden) den Anteil des gebundenen Ertapenem im Plasma von ca. 91 % auf ca. 87 % am Ende einer Infusion. Es ist zu erwarten, dass die Auswirkungen dieser Veränderung vorübergehend sind. Eine klinisch relevante Wechselwirkung aufgrund der Verdrängung eines anderen Arzneimittels durch Ertapenem oder aufgrund der Verdrängung von Ertapenem durch ein anderes Arzneimittel ist unwahrscheinlich.

*In-vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass Ertapenem den durch Glykoprotein-P-vermittelten Transport von Digoxin oder Vinblastin nicht hemmt und kein Substrat für den Glykoprotein-P-vermittelten Transport ist.

### Biotransformation

Bei jungen gesunden Erwachsenen (23 - 49 Jahre alt) bestand nach intravenöser Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 1 g Ertapenem die Radioaktivität im Plasma überwiegend (94 %) aus Ertapenem. Der Hauptmetabolit von Ertapenem entsteht durch Dehydropeptidase-I-vermittelte Hydrolyse des Beta-Laktam-Ringes.

*In-vitro-*Studien an menschlichen Lebermikrosomen zeigten, dass Ertapenem nicht den Stoffwechsel hemmt, der durch die 6 Hauptisoformen von Cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 vermittelt wird.

### Elimination

Nach intravenöser Gabe einer radioaktiv markierten Dosis von 1 g Ertapenem an junge gesunde Erwachsene (23 - 49 Jahre alt) wurden ca. 80 % im Urin und 10 % in den Fäzes wiedergefunden; von den 80 % der im Urin wiedergefundenen Dosis wurden ca. 38 % unverändert als Ertapenem und ca. 37 % als Hauptmetabolit ausgeschieden.

Nach intravenöser Gabe einer 1-g-Dosis an junge gesunde Erwachsene (18 - 49 Jahre alt) und an 13 - 17-jährige Patienten beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit ca. 4 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit bei Kindern zwischen 3 Monaten und 12 Jahren beträgt ca. 2,5 Stunden. Die durchschnittlichen Ertapenem-Konzentrationen im Urin lagen 0 - 2 Stunden nach Infusion über 984 Mikrogramm/ml und in der Zeit von 12 - 24 Stunden nach Infusion über 52 Mikrogramm/ml.

### Spezielle Patientengruppen

### Geschlecht

Die Plasmakonzentrationen von Ertapenem sind bei Männern und Frauen vergleichbar.

### Ältere Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Ertapenem liegen bei gesunden älteren Erwachsenen (≥ 65 Jahre) nach intravenöser Gabe einer Dosis von 1 g oder 2 g etwas höher (ca. 39 % bzw. 22 %) als bei jüngeren Erwachsenen (< 65 Jahre). Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern keine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegt.

### Kinder und Jugendliche

Die Plasmakonzentrationen von Ertapenem sind nach intravenöser Gabe einer Tagesdosis von 1 g bei pädiatrischen Patienten zwischen 13 und 17 Jahren und bei Erwachsenen vergleichbar.

Nach einer Dosis von 20 mg/kg (bis zu einem Maximum von 1 g) entsprachen die Werte der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten zwischen 13 und 17 Jahren im Allgemeinen denen von gesunden jungen Erwachsenen. Um die pharmakokinetischen Daten einer hypothetischen 1-g-Dosis bei allen Patienten dieser Altersgruppe einschätzen zu können, wurden die pharmakokinetischen Daten unter der Annahme der Linearität für die 1-g-Dosis errechnet. Ein Vergleich der Ergebnisse zeigt, dass eine Dosis von 1 g Ertapenem einmal täglich bei 13 - 17-jährigen Patienten ein ähnliches pharmakokinetisches Profil ergibt wie bei Erwachsenen. Das Verhältnis der 13 - 17-Jährigen zu den Erwachsenen beträgt für die AUC 0,99, für die Konzentration bei Beendigung der Infusion 1,20 und für die Konzentration in der Mitte des Dosierungsintervalls 0,84.

Die Plasmakonzentrationen in der Mitte des Dosierungsintervalls nach einer intravenösen Einzeldosis von 15 mg/kg Ertapenem bei Patienten zwischen 3 Monaten und 12 Jahren sind vergleichbar mit den Plasmakonzentrationen in der Mitte des Dosierungsintervalls nach einer intravenösen einmal täglichen Dosis von 1 g Ertapenem bei Erwachsenen (siehe Plasmakonzentrationen). Die Plasma-Clearance (ml/min/kg) von Ertapenem ist bei Patienten zwischen 3 Monaten und 12 Jahren etwa 2fach höher als bei Erwachsenen. Bei einer Dosis von 15 mg/kg waren der AUC-Wert und die Plasmakonzentrationen in der Mitte des Dosierungsintervalls bei Patienten von 3 Monaten bis 12 Jahren vergleichbar mit den entsprechenden Werten bei jungen gesunden Erwachsenen nach einer intravenösen Dosis von 1 g Ertapenem.

### Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Ertapenem bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Da der Abbau von Ertapenem durch die Leber begrenzt ist, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Ertapenem durch eine Leberfunktionsstörung beeinträchtigt wird. Deshalb wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung empfohlen.

### Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 1 g Ertapenem an Erwachsene sind die AUCs der Gesamtkonzentration von Ertapenem (gebunden und ungebunden) und des ungebundenen Ertapenem von Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 - 90 ml/min/1,73 m²) mit jener von gesunden Erwachsenen (25 - 82 Jahre) vergleichbar. Bei mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 - 59 ml/min/1,73 m²) sind die AUCs der Gesamtkonzentration bzw. des ungebundenen Ertapenem ca. 1,5-mal bzw. 1,8-mal größer als jene von gesunden Erwachsenen. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 5 - 30 ml/min/1,73 m²) sind die AUCs der Gesamtkonzentration bzw. des ungebundenen Ertapenem ca. 2,6-mal bzw. 3,4-mal größer als jene von gesunden Erwachsenen. Bei hämodialysepflichtigen Patienten sind die AUCs der Gesamtkonzentration bzw. des ungebundenen Ertapenem zwischen den Dialysebehandlungen ca. 2,9-mal bzw. 6,0-mal größer als jene von gesunden Erwachsenen. Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 1 g unmittelbar vor einer Hämodialyse werden ca. 30 % der Dosis im Dialysat wiedergefunden. Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen mit beeinträchtigter Nierenfunktion vor.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ertapenem bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion in fortgeschrittenem Stadium und bei Hämodialyse-Patienten vor, die eine Dosierungsempfehlung ermöglichen. Daher darf Ertapenem bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings wurde bei Ratten, die hohe Dosen Ertapenem erhielten, eine Abnahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten beobachtet; dies wird jedoch nicht als relevanter Sicherheitsaspekt bewertet.

Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Ertapenem wurden nicht durchgeführt.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat (E 500) Natriumhydroxid (E 524) zur pH-Einstellung auf 7,5

### 6.2 Inkompatibilitäten

Lösungsmittel oder Infusionslösungen, die Dextrose enthalten, dürfen nicht zur Auflösung oder zur Anwendung von Ertapenem verwendet werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien mit INVANZ durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution: Verdünnte Lösungen sollten sofort verwendet werden. Wird die Infusionslösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten in der Verantwortung des Anwenders. Verdünnte Lösungen (ca. 20 mg/ml Ertapenem) sind physikalisch und chemisch 6 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) oder 24 Stunden lang bei 2 - 8 °C (im Kühlschrank) stabil. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank sind Lösungen innerhalb von 4 Stunden zu verwenden. Lösungen von INVANZ nicht einfrieren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15-ml-Typ-I-Glasdurchstechflaschen mit einem grauen Butylstopfen und einer weißen Plastikkappe mit einem farbigen Aluminiumstreifen als Siegel.

Packungsgrößen: Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Handhabung:

Nur zur einmaligen Anwendung.

Stammlösungen sollten unmittelbar nach der Zubereitung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung verdünnt werden.

### Herstellung zur intravenösen Anwendung:

INVANZ muss aufgelöst und vor der Anwendung verdünnt werden.

### Erwachsene und Jugendliche (13 - 17 Jahre)

### Rekonstitution

Der Inhalt einer 1-g-Durchstechflasche INVANZ wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung aufgelöst, um eine Stammlösung mit einer Konzentration von ca. 100 mg/ml zu erhalten. Gut schütteln, um das Pulver aufzulösen (siehe Abschnitt 6.4).

### Verdünnung

Für einen 50-ml-Beutel mit Lösungsmittel:

Für eine 1-g-Dosis wird die Stammlösung aus der Durchstechflasche sofort nach Auflösung in einen 50-ml-Beutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert;

oder

Für eine 50-ml-Durchstechflasche mit Lösungsmittel:

Für eine 1-g-Dosis werden der 50-ml-Durchstechflasche mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung 10 ml entnommen und verworfen. Dann wird die Stammlösung der 1-g-Durchstechflasche INVANZ sofort nach Auflösung in die 50-ml-Durchstechflasche mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert.

### Infusion

Die Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 30 Minuten.

### Kinder (3 Monate - 12 Jahre)

### Rekonstitution

Der Inhalt einer 1-g-Durchstechflasche INVANZ wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung aufgelöst, um eine Stammlösung mit einer Konzentration von ca. 100 mg/ml zu erhalten. Gut schütteln, um das Pulver aufzulösen (siehe Abschnitt 6.4).

### Verdünnung

Für einen Beutel mit Lösungsmittel:

Für Endkonzentrationen von höchstens 20 mg/ml wird ein Volumen entsprechend 15 mg/kg Körpergewicht (Maximum 1 g pro Tag) in einen Beutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert;

oder

Für eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel:

Für Endkonzentrationen von höchstens 20 mg/ml wird ein Volumen entsprechend 15 mg/kg Körpergewicht (Maximum 1 g pro Tag) in eine Durchstechflasche mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert.

### <u>Infusion</u>

Die Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Kompatibilität von INVANZ mit Heparin-Natrium- und Kaliumchlorid-haltigen intravenösen Lösungen ist erwiesen.

Die hergestellten Lösungen sind vor Anwendung auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen, soweit es der Behälter erlaubt. Lösungen von INVANZ sind farblos bis blassgelb. Farbschwankungen innerhalb dieser Palette beeinträchtigen die Wirksamkeit nicht.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/02/216/001 EU/1/02/216/002

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. April 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2011

### 10. STAND DER INFORMATION

 $\{MM/JJJJ\}$ 

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <a href="https://www.ema.europa.eu">https://www.ema.europa.eu</a> verfügbar.

### **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

### A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

FAREVA Mirabel, Route de Marsat, Riom 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Frankreich.

### B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

### C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

### D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Nicht zutreffend.

# ANHANG III ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
FALTSCHACHTEL
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
INVANZ 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ertapenem
2. WIRKSTOFF(E)
Jede Durchstechflasche enthält: 1,0 g Ertapenem (als Natriumsalz).
3. SONSTIGE BESTANDTEILE
Natriumhydrogencarbonat (E 500), Natriumhydroxid (E 524) zur pH-Einstellung auf 7,5.
4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche 10 Durchstechflaschen
5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
Packungsbeilage beachten. Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung. Nur zur einmaligen Anwendung.
6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
8. VERFALLDATUM
Verwendbar bis verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10.	GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
11.	NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
Waar 2031	k Sharp & Dohme B.V. derweg 39 BN Haarlem erlande
12.	ZULASSUNGSNUMMER(N)
	/02/216/001 1 Durchstechflasche /02/216/002 10 Durchstechflaschen
13.	CHARGENBEZEICHNUNG
ChE	3.
14.	VERKAUFSABGRENZUNG
15.	HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH
16.	ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT
Der E	Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.
17.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
2D-B	arcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.
18.	INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT
PC SN	

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE
1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG
INVANZ 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ertapenem Intravenöse Anwendung
2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG
Packungsbeilage beachten. Nur zur einmaligen Anwendung.
3. VERFALLDATUM
Verwendbar bis verw. bis EXP
4. CHARGENBEZEICHNUNG
ChB.
5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN
1 g
6. WEITERE ANGABEN

**B. PACKUNGSBEILAGE** 

### Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### INVANZ 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ertapenem

### Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

- 1. Was ist INVANZ und wofür wird es angewendet?
- 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von INVANZ beachten?
- 3. Wie ist INVANZ anzuwenden?
- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5. Wie ist INVANZ aufzubewahren?
- 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### 1. Was ist INVANZ und wofür wird es angewendet?

INVANZ enthält Ertapenem, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Beta-Laktam-Antibiotika. Es besitzt die Fähigkeit, ein breites Spektrum von Bakterien (Keime), die Infektionen in verschiedenen Körperteilen verursachen können, abzutöten.

INVANZ kann Patienten ab 3 Monaten gegeben werden.

### Behandlung:

Ihr Arzt hat INVANZ verordnet.

weil Sie oder Ihr Kind eine (oder mehrere) der folgenden Infektionen haben:

- Infektion im Bauchraum
- Infektion der Lunge (Pneumonie)
- Gynäkologische Infektionen
- Infektionen der Haut und Weichteile des Fußes bei Patienten mit Zuckerkrankheit (*Diabetes*).

### Vorbeugung:

• Vorbeugung von Infektionen des Bauchraums nach geplanten Operationen des Dick- und Enddarms bei Erwachsenen.

### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von INVANZ beachten?

### INVANZ darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff (Ertapenem) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie allergisch gegen Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme (die zur Behandlung unterschiedlicher Infektionen angewendet werden) sind.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor INVANZ angewendet wird.

Wenn bei Ihnen während der Behandlung eine allergische Reaktion auftritt (z. B. mit Schwellungen an Gesicht, Zunge oder Hals, Atem- oder Schluckproblemen, Hautausschlag), müssen Sie sich sofort an einen Arzt wenden, da Sie möglicherweise eine ärztliche Notfallbehandlung benötigen.

Obwohl Antibiotika einschließlich INVANZ bestimmte Bakterienarten abtöten, können andere Bakterien und Pilze stärker als üblich wachsen. Dies nennt man Überwucherung. Ihr Arzt wird Sie hinsichtlich einer solchen Überwucherung überwachen und – falls notwendig – behandeln.

Es ist wichtig, mit Ihrem Arzt zu sprechen, wenn Sie vor, während oder nach der Behandlung mit INVANZ unter Durchfall leiden. Der Grund dafür ist, dass Sie unter einer Entzündung des Darms (einer *Kolitis*) leiden könnten. Nehmen Sie ohne vorhergehende Rücksprache mit Ihrem Arzt kein Arzneimittel gegen Durchfall ein.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Valproinsäure oder Valproat-Seminatrium enthalten (siehe unten unter **Anwendung von INVANZ zusammen mit anderen Arzneimitteln**).

Informieren Sie Ihren Arzt über alle bestehenden und früheren gesundheitlichen Probleme, einschließlich:

- Nierenerkrankungen. Es ist besonders wichtig, dass Ihrem Arzt bekannt ist, wenn Sie unter einer Nierenerkrankung leiden oder Dialysebehandlungen bekommen.
- Allergien auf andere Arzneimittel, einschließlich Antibiotika.
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die sich z. B. in Zittern oder Krampfanfällen äußern.

### **Kinder und Jugendliche (3 Monate - 17 Jahre)**

Die Erfahrung mit INVANZ bei Kindern unter zwei Jahren ist begrenzt. In dieser Altersgruppe wird Ihr Arzt über den möglichen Nutzen der Anwendung entscheiden. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 3 Monaten.

### Anwendung von INVANZ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Valproinsäure oder Valproat-Seminatrium enthalten (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, bipolaren Störungen [manisch-depressive Erkrankung], Migräne oder Schizophrenie). Der Grund dafür ist, dass INVANZ die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie INVANZ zusammen mit diesen Arzneimitteln erhalten sollten.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. INVANZ wurde nicht bei Schwangeren untersucht. INVANZ darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt entscheidet, dass der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Frauen, die mit INVANZ behandelt werden, dürfen nicht stillen, da INVANZ in der Muttermilch gefunden wurde und daher Auswirkungen auf den gestillten Säugling haben kann.

### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bevor Sie nicht wissen, wie Sie auf dieses Arzneimittel reagieren. Bestimmte Nebenwirkungen wie Schwindel und Schläfrigkeit, die unter der Behandlung mit INVANZ auftraten, könnten bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

### INVANZ enthält Natrium

Dieses Arzneimittels enthält ca. 137 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 1,0 g Dosis. Dies entspricht 6,85 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### 3. Wie ist INVANZ anzuwenden?

INVANZ wird immer von einem Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal hergestellt und Ihnen in eine Vene (*intravenös*) gegeben.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren beträgt 1 Gramm (g) INVANZ einmal pro Tag. Die empfohlene Dosis für Kinder zwischen 3 Monaten und 12 Jahren beträgt 15 mg/kg Körpergewicht INVANZ zweimal täglich (Höchstdosis 1 g/Tag). Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie behandelt werden müssen.

Zur Vorbeugung von Infektionen des Bauchraums nach Dick- oder Enddarmoperationen wird empfohlen, eine Dosis von 1 g INVANZ 1 Stunde vor der Operation intravenös anzuwenden.

Es ist wichtig, dass die Behandlung mit INVANZ so lange fortgesetzt wird, wie es von Ihrem Arzt verordnet wurde.

### Wenn Sie eine größere Menge INVANZ erhalten haben als Sie sollten

Wenn Sie befürchten, dass Sie zu viel INVANZ erhalten haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.

### Wenn eine Dosis INVANZ versäumt wurde

Wenn Sie befürchten, dass Sie eine Dosis INVANZ versäumt haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### Erwachsene ab 18 Jahren:

Nach Markteinführung des Arzneimittels wurden schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie), Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Fieber und Veränderungen in Labortests zur Blutuntersuchung), berichtet. Erste Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion können sich in einem Anschwellen von Gesicht und/oder Hals zeigen. Falls Sie diese Anzeichen bei sich feststellen, müssen Sie sich umgehend an einen Arzt wenden, da Sie möglicherweise eine ärztliche Notfallbehandlung benötigen.

Häufige (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen sind:

- Kopfschmerzen
- Durchfall, Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Probleme an der Vene, in die das Arzneimittel verabreicht wird (wie Entzündung, Verhärtungen, Schwellungen an der Einstichstelle oder Austritt von Flüssigkeit in Gewebe und Haut um die Einstichstelle)
- Zunahme der Anzahl der Blutplättchen
- Veränderungen von Laborwerten bei der Untersuchung der Leberfunktion

Gelegentliche (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen sind:

Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheitszustände, Krampfanfälle

- Niedriger Blutdruck, verlangsamter Herzschlag
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen
- Verstopfung, Pilzinfektionen im Mund, Durchfall im Zusammenhang mit dem Antibiotikum, Sodbrennen, Mundtrockenheit, Verdauungsbeschwerden, Appetitlosigkeit
- Hautrötungen
- Entzündungen der Scheide mit Ausfluss
- Bauchschmerzen, Müdigkeit, Pilzinfektionen, Fieber, Flüssigkeitsansammlungen/Schwellungen, Schmerzen im Brustkorb, Geschmacksveränderungen
- Veränderungen einiger Laborwerte bei Blut- und Urinuntersuchungen

Seltene (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen sind:

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutzellen, Abnahme der Anzahl der Blutplättchen
- Niedriger Blutzuckerspiegel
- Unruhe, Angstzustände, Depressionen, Zittern
- Unregelmäßiger Herzschlag, erhöhter Blutdruck, Blutungen, beschleunigter Herzschlag
- Verstopfte Nase, Husten, Nasenbluten, Lungenentzündung, ungewöhnliche Atemgeräusche, pfeifende Atmung
- Entzündung der Gallenblase, Schluckbeschwerden, unkontrollierter Stuhlabgang, Gelbsucht, Leberfunktionsstörungen
- Entzündungen der Haut, Pilzinfektion der Haut, Abschuppung der Haut, Wundinfektion nach einer Operation
- Muskelkrämpfe, Schulterschmerzen
- Infektionen der Harnwege, Nierenfunktionsstörungen
- Fehlgeburt, Blutungen der Geschlechtsorgane
- Allergie, Unwohlsein, Bauchfellentzündung im Beckenraum, Veränderung der weißen Lederhaut des Auges, Ohnmacht
- Die Haut kann an der Injektionsstelle hart werden
- Schwellung der Blutgefäße der Haut

Berichtete Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- Halluzinationen
- getrübter Bewusstseinszustand
- Veränderung von Wahrnehmung und Verhalten (einschließlich Aggression, Delirium, Orientierungsstörung, Gemütsveränderung)
- Ungewöhnliche Bewegungen
- Muskelschwäche
- Unsicherer Gang
- Zahnverfärbungen

Zudem wurde über Veränderungen einiger Laborwerte bei Blutuntersuchungen berichtet.

Wenn bei Ihnen erhabene oder mit Flüssigkeit gefüllte Stellen auf der Haut über eine größere Körperfläche auftreten, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

### Kinder und Jugendliche (3 Monate - 17 Jahre):

Häufige (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen sind:

- Durchfall
- Windelausschlag
- Schmerzen an der Infusionsstelle
- Veränderungen der Anzahl weißer Blutzellen
- Veränderungen von Laborwerten bei der Untersuchung der Leberfunktion

Gelegentliche (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) Nebenwirkungen sind:

- Kopfschmerzen
- Hitzewallungen, hoher Blutdruck, rote oder purpurfarbene, flache, punktartige Flecken unter der Haut
- Veränderte Stuhlfarbe, schwarzer Teerstuhl
- Rötungen der Haut, Hautausschlag
- Brennen, Jucken, Röte und Wärmegefühl an der Infusionsstelle, Rötung an der Einstichstelle
- Erhöhte Anzahl von Blutplättchen
- Veränderungen einiger Laborwerte bei Blutuntersuchungen

Berichtete Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) sind:

- Halluzinationen
- Veränderung von Wahrnehmung und Verhalten (einschließlich Aggression)

### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### 5. Wie ist INVANZ aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Die ersten beiden Ziffern geben den Monat an, die nächsten 4 Ziffern das Jahr.

Nicht über 25 °C lagern.

### 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was INVANZ enthält

Der Wirkstoff von INVANZ ist: 1 g Ertapenem.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydrogencarbonat (E 500) und Natriumhydroxid (E 524).

### Wie INVANZ aussieht und Inhalt der Packung

INVANZ ist ein weißes bis gelblich-weißes, gefriergetrocknetes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Lösungen von INVANZ sind farblos bis blassgelb. Farbschwankungen in diesem Bereich beeinträchtigen die Wirksamkeit nicht.

INVANZ steht in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen zur Verfügung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

### Hersteller

FAREVA Mirabel Route de Marsat, Riom 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9 Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211 dpoc belux@msd.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737 info-msdbg@msd.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o. Tel.: +420 277 050 000 dpoc czechslovak@msd.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS Tlf.: +45 4482 4000 dkmail@msd.com

### **Deutschland**

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH Tel.: +49 (0)6252 / 95-7000 kontakt@infectopharm.com

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ Tel: +372 614 4200 dpoc.estonia@msd.com

### Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.

Tηλ: +30 210 98 97 300 dpoc greece@merck.com

### España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Tel: +34 91 321 06 00 msd info@msd.com

### **France**

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme Tel. +370 5 2780 247 dpoc lithuania@msd.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium Tél/Tel: +32(0)27766211 dpoc belux@msd.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.: +36 1 888 5300 hungary msd@msd.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited Tel: 8007 4433 (+356 99917558) malta info@merck.com

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V. Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153) medicalinfo.nl@merck.com

### Norge

MSD (Norge) AS Tlf: +47 32 20 73 00 medinfo.norway@msd.com

### Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 1 26 044 dpoc\_austria@msd.com

### Polska

MSD Polska Sp.z o.o. Tel.: +48 22 549 51 00 msdpolska@merck.com

### **Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda Tel: +351 21 4465700 inform pt@msd.com

### Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o. Tel: +385 1 6611 333 croatia info@msd.com

### Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited Tel: +353 (0)1 2998700 medinfo ireland@msd.com

### Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

### Italia

MSD Italia S.r.l. Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911) dpoc.italy@msd.com

### Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited Tηλ.: 800 00 673 (+357 22866700) cyprus info@merck.com

### Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300 dpoc.latvia@msd.com

### România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00 msdromania@msd.com

### Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

### Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o. Tel.: +421 2 58282010 dpoc\_czechslovak@msd.com

### Suomi/Finland

MSD Finland Oy Puh/Tel: +358 (0)9 804650 info@msd.fi

### **Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB Tel: +46 77 5700488 medicinskinfo@msd.com

### Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

### Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anweisung zur Rekonstitution und Verdünnung von INVANZ:

Nur zur einmaligen Anwendung.

Herstellung zur intravenösen Anwendung:

### INVANZ muss vor der Anwendung aufgelöst und anschließend verdünnt werden.

### Erwachsene und Jugendliche (13 - 17 Jahre):

### Rekonstitution

Der Inhalt einer 1-g-Durchstechflasche INVANZ wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung aufgelöst, um eine Stammlösung mit einer Konzentration von ca. 100 mg/ml zu erhalten. Gut schütteln, um das Pulver aufzulösen.

### Verdünnung

### Für einen 50-ml-Beutel mit Lösungsmittel:

Für eine 1-g-Dosis wird die Stammlösung aus der Durchstechflasche sofort nach Auflösung in einen 50-ml-Beutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert;

oder

### Für eine 50-ml-Durchstechflasche mit Lösungsmittel:

Für eine 1-g-Dosis werden der 50-ml-Durchstechflasche mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung 10 ml entnommen und verworfen. Dann wird die Stammlösung der 1-g-Durchstechflasche INVANZ sofort nach Auflösung in die 50-ml-Durchstechflasche mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert.

### <u>Infusion</u>

Die Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 30 Minuten.

### Kinder (3 Monate - 12 Jahre):

### Rekonstitution

Der Inhalt einer 1-g-Durchstechflasche INVANZ wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung aufgelöst, um eine Stammlösung mit einer Konzentration von ca. 100 mg/ml zu erhalten. Gut schütteln, um das Pulver aufzulösen.

### Verdünnung

### Für einen Beutel mit Lösungsmittel:

Für Endkonzentrationen von höchstens 20 mg/ml wird ein Volumen entsprechend 15 mg/kg Körpergewicht (Maximum 1 g pro Tag) in einen Beutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert;

oder

### Für eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel:

Für Endkonzentrationen von höchstens 20 mg/ml wird ein Volumen entsprechend 15 mg/kg Körpergewicht (Maximum 1 g pro Tag) in eine Durchstechflasche mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung transferiert.

### Infusion

Die Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Stammlösung soll sofort nach Zubereitung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung verdünnt werden. Verdünnte Lösungen müssen sofort verwendet werden. Wird die Infusionslösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten in der Verantwortung des Anwenders. Verdünnte Lösungen (ca. 20 mg/ml Ertapenem) sind physikalisch und chemisch 6 Stunden lang bei Raumtemperatur (25 °C) oder 24 Stunden lang bei 2 °C - 8 °C (im Kühlschrank) stabil. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank sind Lösungen innerhalb von 4 Stunden zu verwenden. Stammlösungen nicht einfrieren.

Die hergestellten Lösungen sind vor Anwendung auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen, soweit es der Behälter erlaubt. Lösungen von INVANZ sind farblos bis blassgelb. Farbschwankungen innerhalb dieser Palette beeinträchtigen die Wirksamkeit nicht.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.