

31. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ertapenem "Fresenius Kabi", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30169

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ertapenem "Fresenius Kabi"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 1,0 g ertapenem (som ertapenemnatrium)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder ca. 6,0 mEq natrium (ca. 137 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til gulligt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Behandling*

Ertapenem "Fresenius Kabi" er indiceret til pædiatriske patienter (3 måneder til 17 år) og til voksne til behandling af følgende infektioner forårsaget af bakterier, der vides at være eller sandsynligvis er følsomme over for ertapenem, når parenteral behandling er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Intra-abdominale infektioner
* Samfundserhvervet pneumoni
* Akutte gynækologiske infektioner
* Diabetesrelaterede infektioner i hud og bløddele på fødder (se pkt. 4.4).

*Forebyggelse*

Ertapenem "Fresenius Kabi" er indiceret til voksne til profylakse mod infektion på operationssted efter elektiv kolorektal operation (se pkt. 4.4).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Behandling*

* Voksne og unge (13 til 17 år): Dosis af Ertapenem "Fresenius Kabi" er 1 gram (g) givet én gang daglig ved intravenøs administration (se pkt. 6.6).
* Spædbørn og børn (3 måneder til 12 år): Dosis af Ertapenem "Fresenius Kabi" er 15 mg/kg to gange daglig (må ikke overstige 1 g/dag) ved intravenøs administration (se pkt. 6.6).

*Forebyggelse*

*Voksne:* Til forebyggelse af infektioner på operationsstedet efter elektiv kolorektal operation er den anbefalede dosis 1 g indgivet som en enkelt intravenøs dosis, der skal være afsluttet inden for 1 time før indgrebet.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Ertapenem "Fresenius Kabi" hos børn under 3 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Nedsat nyrefunktion*

Ertapenem "Fresenius Kabi" kan anvendes til behandling af infektioner hos voksne patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med creatininclearance > 30 ml/min/1,73 m2. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om ertapenems sikkerhed og effekt hos patienter med svær nedsat nyrefunktion, der kan understøtte en dosisrekommandation. Derfor bør ertapenem ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 5.2). Der er ingen data for børn og unge med nedsat nyrefunktion.

*Patienter i hæmodialyse*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om ertapenems sikkerhed og effekt hos patienter i hæmodialyse til at understøtte en dosisrekommandation. Derfor bør ertapenem ikke anvendes til disse patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre patienter*

Den anbefalede dosis af Ertapenem "Fresenius Kabi" bør administreres, bortset fra i tilfælde af svært nedsat nyrefunktion (se *Nedsat nyrefunktion*).

Administration

Intravenøs administration:Ertapenem "Fresenius Kabi" skal infunderes over en periode på 30 minutter.

Sædvanlig varighed af behandling med Ertapenem "Fresenius Kabi" er 3 - 14 dage, som kan variere afhængigt af type og sværhedsgrad af infektionen og af kausale patogener. Hvis der er klinisk indikation herfor, kan skift til passende oral antibakteriel behandling initieres, såfremt klinisk forbedring er observeret.

Opløsninger af Ertapenem "Fresenius Kabi" varierer fra farveløs til bleggul.

For instruktioner om tilberedning af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for andre carbapenem antibakterielle lægemidler
* Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for andre betalaktam antibakterielle lægemidler (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhed

Der er rapporteret alvorlige, og ind i mellem fatale, overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske reaktioner) hos patienter i behandling med betalaktamer. Der er større risiko for sådanne reaktioner hos patienter med overfølsomhed over for flere allergener i anamnesen. Inden påbegyndelse af behandling med ertapenem, bør patienten nøje udspørges vedrørende tidligere overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med penicillin, cefalosporiner, andre betalaktamer samt andre allergener (se pkt. 4.3). Hvis der opstår en allergisk reaktion over for ertapenem (se pkt. 4.8), skal behandlingen straks seponeres. **Alvorlige anafylaktiske reaktioner kræver øjeblikkelig akut behandling.**

Superinfektion

Længerevarende brug af ertapenem kan resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer. Gentagenevaluering af patientens tilstand er nødvendig. Hvis der opstår superinfektion under behandlingen, skal der tages relevante forholdsregler.

Antibiotika-associeret colitis

Der er rapporteret antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis med ertapenem, i sværhedsgrad varierende fra mild til livstruende. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré efter administration af antibakterielle stoffer. Det bør overvejes at seponere behandlingen med Ertapenem "Fresenius Kabi" samt at give specifik behandling for Clostridum difficile. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Krampeanfald

Under et klinisk studie er der rapporteret om kramper hos voksne i behandling med ertapenem (1 g én gang daglig) eller i 14-dages opfølgningsperioden. Kramper forekom mest almindeligt hos ældre patienter og hos patienter med eksisterende sygdomme i centralnervesystemet (CNS) (f.eks. hjernelæsion eller kramper i anamnesen) og/eller kompromitteret nyrefunktion. Der er gjort lignende observationer efter markedsføring.

Encefalopati

Der er rapporteret om tilfælde af encefalopati ved brug af ertapenem (se pkt. 4.8). Hvis der er formodning om ertapenem-induceret encefalopati (f.eks. myoklonus, anfald, ændret mental status eller nedsat bevidsthedsniveau), bør seponering af ertapenem overvejes. Patienter med nedsat nyrefunktion har højere risiko for ertapenem-induceret encefalopati, og resolutionen kan være længerevarende.

Samtidig brug af valproinsyre

Samtidig brug af ertapenem og valproinsyre/natriumvalproat er ikke anbefalet (se pkt. 4.5).

Sub-optimal eksponering

På basis af de tilgængelige data kan det ikke udelukkes, at patienter kan blive udsat for sub-optimale ertapenem koncentrationer og dermed en risiko for potentiel mislykket behandling i de få tilfælde af kirurgiske indgreb, der varer i mere end 4 timer. Forsigtighed bør derfor udvises i sådanne usædvanlige tilfælde.

Overvejelser vedrørende brug hos særlige populationer

Der er begrænsede erfaringer i brugen af ertapenem ved behandling af svære infektioner. I kliniske studier af behandling af samfundserhvervet pneumoni hos voksne, havde 25% af de evaluerbare patienter behandlet med ertapenem svær sygdom (defineret som pneumoni-sværhedsindex >III). I et klinisk studie med akutte gynækologiske infektioner hos voksne, havde 26% af de evaluerbare patienter behandlet med ertapenem svær sygdom (defineret som temperatur ≥39°C og/eller bakteriæmi); ti patienter havde bakteriæmi. I et klinisk studie med behandling af intra-abdominale infektioner hos voksne havde 30% af de evaluerbare patienter, der var blevet behandlet med ertapenem, generaliseret peritonitis, og 39% havde infektioner, der involverede andre områder end appendiks, herunder mave, duodenum, tyndtarm, colon og galdeblære. Der var et begrænset antal evaluerbare patienter med APACHE II scores ≥15, og effekt hos disse patienter er ikke påvist.

Effekten af Ertapenem "Fresenius Kabi" i behandlingen af samfundserhvervet pneumoni forårsaget af penicillinresistent Streptococcus pneumoniaeer ikke undersøgt.

Effekten af Ertapenem "Fresenius Kabi" i behandlingen af diabetesrelaterede fodinfektioner med samtidig osteomyelitis er ikke undersøgt.

Der er relativt lille erfaring med ertapenem til børn under 2 år. I denne aldersgruppe bør de inficerende organismers følsomhed over for ertapenem undersøges nøje. Der er ingen tilgængelige data for børn under 3 måneder.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder 137 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 6,9 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner forårsaget af hæmning af P-glykoprotein-medieret eller CYP-medieret clearance af lægemidler er ikke sandsynlige (se pkt. 5.2).

Der er set fald i koncentrationen af valproinsyre, som kan falde til under det terapeutiske interval, når valproinsyre blev administreret sammen med lægemidler med carbapenem. Den lavere koncentration af valproinsyre kan føre til utilstrækkelig anfaldskontrol. Derfor bør ertapenem ikke gives samtidig med valproinsyre/natriumvalproat, og alternativ antibakteriel eller antikonvulsiv behandling bør overvejes.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen tilstrækkelige eller velkontrollerede studier vedrørende ertapenems virkning på fertiliteten hos mænd og kvinder. Prækliniske studier viser ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier med gravide kvinder. Dyrestudier har ikke vist direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryoføtal udvikling, fødselsforløb eller postnatal udvikling. Ertapenem bør dog ikke anvendes under graviditet med mindre den potentielle fordel opvejer mulige risici for fostret.

Amning

Ertapenem udskilles i modermælk. På grund af risiko for bivirkninger hos spædbørn, bør mødre ikke amme, mens de er i behandling med ertapenem.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ertapenem "Fresenius Kabi" kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og/eller betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at der er rapporteret om svimmelhed og søvnighed i forbindelse med brug af Ertapenem "Fresenius Kabi" (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

*Voksne*

Det totale antal patienter behandlet med ertapenem i kliniske studier er over 2.200, ud af disse modtog mere end 2.150 en dosis på 1 g ertapenem. Der blev rapporteret om bivirkninger (dvs. af investigator betragtet som mulig, sandsynlig eller sikkert relateret til lægemidlet) hos ca. 20 % af patienterne behandlet med ertapenem. Behandling blev seponeret på grund af bivirkninger hos 1,3 % af patienterne. I et klinisk studie fik yderligere 476 patienter ertapenem som en enkelt 1 g dosis før operation som profylakse for infektioner på operationssted efter kolorektal operation.

Hos patienter, der udelukkende fik ertapenem, var de hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af behandlingen plus 14 dages follow-up efter behandlingen blev seponeret: diarré (4,8 %), infusionsvenekomplikationer (4,5 %) og kvalme (2,8 %). Hos patienter der udelukkende fik ertapenem, var de hyppigst rapporterede laboratoriemæssige uregelmæssigheder og deres respektive forekomst under behandlingen samt 14 dages follow-up efter behandlingen blev seponeret: Øgning i ALAT (4,6 %), ASAT (4,6 %), alkalisk phosphatase (3,8 %) og thrombocyttal (3,0 %).

*Pædiatrisk population (3 måneder til 17 år):*

Det totale antal patienter behandlet med ertapenem i kliniske studiervar 384. Den samlede sikkerhedsprofil er sammenlignelig med den for voksne patienter. Bivirkninger (dvs. af investigator anset for at være muligvis, sandsynligvis eller afgjort lægemiddelrelateret) blev rapporteret hos ca. 20,8 % af de patienter, der blev behandlet med ertapenem. Behandlingen blev seponeret hos 0,5 % af patienterne pga. bivirkninger.

Hos patienter, der kun fik ertapenem, var de mest almindelige bivirkninger under behandling samt 14 dages follow-up efter behandlingen blev seponeret: diarré (5,2 %) og smerte ved infusionsstedet (6,1 %).

Hos patienter, der udelukkende fik ertapenem, var de hyppigst rapporterede laboratorie­mæssige uregelmæssigheder og deres respektive forekomst under behandlingen samt 14 dages follow-up efter behandlingen blev seponeret: Nedsat neutrofiltal (3,0 %) og øgning i ALAT (2,9 %) og ASAT (2,8 %).

Bivirkningstabel

Hos patienter der udelukkende fik ertapenem, blev følgende bivirkninger rapporteret i løbet af behandlingen plus 14 dages follow-up efter behandlingen blev seponeret:

Almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til

<1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ***Voksne (i alderen 18 år og ældre)*** | ***Børn og unge (i alderen*** ***3 måneder til 17 år)*** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | *Ikke almindelig*: Oral candidiasis, svampeinfektion, pseudo­membranøs enterocolitis, vaginitis*Sjælden:* Pneumoni, dermatomykose, postoperativ sårinfektion, urinvejsinfektion |  |
| **Blod og lymfesystem** | *Sjælden*: Neutropeni, trombocytopeni |  |
| **Immunsystemet** | *Sjælden:* Allergi*Ikke kendt:* Anafylaksi inklusive anafylaktiske reaktioner |  |
| **Metabolisme og ernæring** | *Ikke almindelig*: Anoreksi *Sjælden*: Hypoglykæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | *Ikke almindelig*: Insomni, konfusion*Sjælden:* Agitation, angst, depression*Ikke kendt:* Ændret mental status (inklusive aggression, delirium, desorientering, forandringer i mental status) | *Ikke kendt:* Ændret mental status (inklusive aggression) |
| **Nervesystemet** | *Almindelig*: Hovedpine*Ikke almindelig*: Svimmelhed, søvnighed, smagsforstyrrelser, kramper (se pkt. 4.4) *Sjælden*: Tremor, synkope *Ikke kendt*: Hallucinationer, nedsat bevidsthedsniveau, dyskinesi, myoklonus, gangforstyrrelse, encefalopati (se pkt. 4.4) | *Ikke almindelig*: Hovedpine *Ikke kendt:* Hallucinationer |
| **Øjne** | *Sjælden:* Sklerale forstyrrelser |  |
| **Hjerte** | *Ikke almindelig:* Sinusbradykardi*Sjælden:* Arytmi, takykardi |  |
| **Vaskulære sygdomme** | *Almindelig*: Infusionsvene-komplikationer, flebitis/trombo­flebitis *Ikke almindelig*: Hypotension *Sjælden*: Blødning, forhøjet blodtryk | *Ikke almindelig*: Hedeture, hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | *Ikke almindelig*: Dyspnø, faryngeale gener*Sjælden*: Tilstoppet næse, hoste, epistaxis, rallelyde/rhonchi, hvæsen |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | *Almindelig*: Diarré, kvalme, opkastning*Ikke almindelig*: Obstipation, syreregurgitation, tør mund, dyspepsi, abdominalsmerter *Sjælden*: Dysfagi, fækal inkontinens, pelveoperitonitis *Ikke kendt:* Farvede tænder | *Almindelig*: Diarré*Ikke almindelig*: Misfarvet fæces, melæna |
| **Lever og galdeveje** | *Sjælden*: Cholecystitis, gulsot, leverforstyrrelser |  |
| **Hud og subkutane væv** | *Almindelig*: Udslæt, pruritus*Ikke almindelig*: Erytem, urticaria*Sjælden*: Dermatitis, afskalning, allergisk vaskulitis*Ikke kendt:* Akut generaliseret eksantematøs pustolose (AGEP),lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom) | *Almindelig*: Bledermatitis *Ikke almindelig*: Erytem, udslæt, petekkier |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | *Sjælden*: Muskelkramper, skuldersmerter*Ikke kendt:* Muskelsvækkelse |  |
| **Nyrer og urinveje** | *Sjælden*: Nyreinsufficiens, akut nyreinsufficiens |  |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** | *Sjælden:* Abort |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | *Sjælden*: Genital blødning |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | *Ikke almindelig:* Ekstravasation, asteni/træthed, feber, ødem/hævelser, brystsmerter *Sjælden*: Induration på injektionsstedet, utilpashed | *Almindelig*: Smerte ved infusionsstedet*Ikke almindelig*: Brændende fornemmelse ved infusionsstedet, kløe ved infusionsstedet, erytem ved infusionsstedet, erytem ved injektionsstedet, varme ved infusionsstedet |
| **Undersøgelser** |
| **Kemi** | *Almindelig*: Stigninger i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase *Ikke almindelig*: Forhøjet total serumbilirubin, direkte serumbilirubin og indirekte serumbilirubin; serumkreatinin; serumurinstof, serumglucose *Sjælden*: Fald i serumhydrogen­carbonat, serumkreatinin og serumkalium; forhøjet serum-LDH, serumfosfat og serumkalium | *Almindelig*: Forhøjet ALAT og ASAT |
| **Hæmatologi** | *Almindelig*: Forhøjet trombocyttal*Ikke almindelig:* Fald i antal hvide blodlegemer, fald i trombocyttal og segmenterede neutrofiler, fald i hæmoglobin og hæmatokrit; stigning i eosinofiltal, øget APPT, øget protrombintid, stigning i segmenterede neutrofiler og hvide blodlegemer*Sjælden*: Fald i lymfocytter; stigning i båndneutrofiler, lymfocytter, metamyelocytter, monocytter og myelocytter; atypiske lymfocytter | *Almindelig*: Fald i neutrofiltal *Ikke almindelig*: Forhøjet trombocyttal, øget aktiveret partiel tromboplastintid (APPT), forlænget protrombintid; fald i hæmoglobin |
| **Urinanalyse** | *Ikke almindelig*: Stigning i urinbakterier, hvide blodlegemer i urinen, epitelceller i urinen og røde blodlegemer i urinen; gærceller til stede i urinen*Sjælden*: Stigning i urobilinogen |  |
| **Diverse** | *Ikke almindelig*: Positiv *Clostridium difficile* toksin |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik information tilgængelig vedrørende behandling af overdosering med ertapenem.

Overdosering med ertapenem er ikke sandsynlig. Intravenøs administration af ertapenem 3 g daglig i 8 dage til raske voksne frivillige resulterede ikke i signifikant toksicitet. I kliniske studier af voksne resulterede uforsætlig administration af op til 3 g på én dag ikke i bivirkninger af klinisk betydning. I pædiatriske kliniske studier resulterede en enkelt intravenøs (IV) dosis på 40 mg/kg op til maksimalt 2 g ikke i toksicitet.

I tilfælde af overdosering, skal behandling med Ertapenem "Fresenius Kabi" dog seponeres og der skal gives generel understøttende behandling, indtil renal elimination har fundet sted.

Ertapenem kan i nogen udstrækning fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 5.2); der er dog ingen information vedrørende brug af hæmodialyse til behandling af overdosering.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 DH 03. Antibakterielle lægemidler til systemisk brug, carbapenemer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

***Generelle egenskaber***

Virkningsmekanisme

Ertapenem hæmmer bakteriecellevægssyntesen efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP’er). I Escherichia coli er affiniteten stærkest over for PBP 2 og 3.

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold:

I lighed med andre betalaktam antimikrobielle stoffer har tiden som ertapenems plasmakoncentration overstiger den inficerende organismes MIC vist sig bedst at korrelere med effekten i prækliniske PK/PD studier.

Resistensmekanisme

For arter, der betragtes som modtagelige for ertapenem, var resistens usædvanlig i kontrolstudier i Europa. I resistente isolater sås resistens over for andre antibakterielle stoffer i carbapenemklassen i nogle men ikke alle isolater. Ertapenem er effektivt stabilt over for hydrolyse af de fleste betalaktamaseklasser, inklusive penicillinaser, cefalo­sporinaser og udvidede spektrum betalaktamaser, men ikke metallo-betalaktamaser.

Methicillin-resistente stafylokokker og enterokokker er resistente over for ertapenem på grund af PBP målcelle-ufølsomhed; P. aeruginosa og andre ikke-gærende bakterier er generelt resistente, sandsynligvis på grund af begrænset penetration og aktiv udstrømning.

Resistens er usædvanlig hos Enterobacteriaceae, og ertapenem er generelt aktivt over for dem med udvidet spektrum betalaktamaser (ESBL). Resistens kan imidlertid observeres, når ESBL eller andre potente betalaktamaser (f.eks. AmpC typer) er til stede i forbindelse med reduceret permeabilitet, der opstår ved tab af en eller flere ydre membranporiner, eller med opreguleret udstrømning. Resistens kan også opstå via tilegnelse af betalaktamaser med signifikant carbapenem-hydrolyserende aktivitet (f.eks. IMP og VIM metallo-betalaktamaser eller KPC typer), skønt disse er sjældne.

Ertapenems virkningsmekanisme er forskellig fra andre antibiotikaklassers, såsom quinoloner, aminoglykosider, makrolider og tetracykliner. Der er ingen målbaseret krydsresistens mellem ertapenem og disse substanser. Mikroorganismer kan dog udvise resistens over for mere end en klasse af antibakterielle stoffer, når mekanismen er, eller omfatter, uigennemtrængelighed for nogle sammensætninger og/eller en udstrømningspumpe.

***Grænseværdier***

EUCAST MIC grænserne er som følger (version 10.0 gældende fra 01-01-2020):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | Følsomhed (S) (mg/l)**S ≤** | Resistens (R) (mg/l)**R >** |
| *Enterobacterales*  | 0,5 | 0,5 |
| *Staphylococcus* spp. | Note1 | Note1 |
| *Streptococcus* gruppe A, B, C, og G | Note2 | Note2 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 0,5 | 0,5 |
| Viridans gruppe streptococci | 0,5 | 0,5 |
| *Haemophilus influenzae*  | 0,5 | 0,5 |
| *Moraxella catarrhalis3* | 0,5 | 0,5 |
| Gram-positive anaerober | 0,5 | 0,5 |
| Gram-negative anaerober | 0,5 | 0,5 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier | 0,5 | 0,5 |

Note1: Følsomheden af staphylococcus over for carbapenemer er udledt af cefoxitin-følsomheden.

Note2: Følsonheden af streptococcus gruppe A, B, C og G over for carbapenemer er udledt af benxylpenicillin-følsomheden.

Note3: Ikke følsomme isolater er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikationen og resultatet af antimikrobiel følsomhedstest for sådanne isolater skal bekræftes, og isolatet sendt til et referencelaboratorium.

Lægen, der udskriver medicinen, informeres om, at der bør bruges lokale MIC grænseværdier, hvis de findes.

Mikrobiologisk følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tid for udvalgte arter og lokal information vedrørende resistens anbefales, særligt i tilfælde af svære infektioner. Der er i den Europæiske Union rapporteret om lokaliserede infektionsklynger grundet carbapenem-resistente organismer. Nedenstående information er udelukkende vejledende for sandsynligheden for, om mikroorganismen er følsom over for ertapenem eller ej.

|  |
| --- |
| ***Almindeligvis følsomme arter:*** |
| Gram-positive aerober:Methicillin-følsomme stafylokokker herunder *Staphylococcus aureus\***Streptococcus agalactiae\***Streptococcus pneumoniae\**† *Streptococcus pyogenes* |
| Gram-negative aerober: *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* |
| Anaerober:*Clodistrium* arter (eksklusiv *C. difficile)*\**Eubacterium* arter\**Fusobacterium* arter*Peptostreptococcus* arter\**Porphyromonas asaccharolytica\***Prevotella* arter\* |
| Arter for hvilke erhvervet resistens kan blive et problem: |
| Gram-positive aerober:Methicillin-resistente stafylokokker +# |
| Anaerober:Bacteroides fragilis og arter i B. fragilis-gruppen\* |
| Naturligt resistente organismer: |
| Gram-positive aerober:*Corynebacterium jeikeium*Enterococci inklusive *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium* |
| Gram-negative aerober:*Aeromonas* arter*Acinetobacter* arter*Burkholderia cepacia**Pseudomonas aeruginosa**Stenotrophomonas maltophilia* |
| Anaerober: *Lactobacillus* arter |
| Andre:*Klamydiaarter**Mycoplasmaarter**Rickettsiaarter**Legionellaarter* |

\*Tilfredsstillende aktivitet er påvist i kliniske studier.

† Der er ikke påvist effekt af ertapenem i behandling af samfundserhvervet pneumoni forårsaget af penicillinresistente Streptococcus pneumoniae.

+ frekvens for erhvervet resistens >50% i nogle medlemslande

# Methicillin-resistente stafylokokker (inklusive MRSA) er altid resistente over for betalaktamer.

***Information fra kliniske studier***

Effekt i pædiatriske studier

Ertapenem blev primært evalueret med henblik på pædiatrisk sikkerhed og sekundært med henblik på effekt i randomiserede, komparative multicenterstudier med patienter i alderen 3 måneder til 17 år.

Fordelingen af patienter med favorabel klinisk responsvurdering ved kontrolbesøg efter afslutning af behandling i den kliniske MITT (modified intention to treat) population ses nedenfor:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Sygdoms-stratum† | Aldersstratum | Ertapenem |  | Ceftriaxon |
| n/m | % | n/m | % |
| Samfundserhvervet pneumoni | 3 - 23 måneder | 31/35 | 88,6 | 13/13 | 100,0 |
| 2 - 12 år | 55/57 | 96,5 | 16/17 | 94,1 |
| 13 - 17 år | 3/3 | 100,0 | 3/3 | 100,0 |
|  |  |
| Sygdoms-stratum | Aldersstratum | Ertapenem |  | Ticarcillin/clavulanat |
| n/m | % | n/m | % |
| Intra-abdominale infektion | 2 - 12 år | 28/34 | 82,4 | 7/9 | 77,8 |
| 13 - 17 år | 15/16 | 93,8 | 4/6 | 66,7 |
| Akutte bækkeninfektioner | 13 - 17 år | 25/25 | 100,0 | 8/8 | 100,0 |

† Dette omfatter 9 patienter i ertapenem-gruppen (7 med samfundserhvervet pneumoni og 2 med intraabdominale infektioner), 2 patienter i ceftriaxon-gruppen (2 med samfundserhvervet pneumoni) og 1 patient med intraabdominale infektioner i ticarcillin/clavulanat-gruppen med sekundær bakteriæmi ved inklusion i studiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Plasmakoncentrationer

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af ertapenem efter enkelt, 30 minutters, intravenøs infusion af en 1 g dosis til raske, unge voksne (25 - 45 år) var 155 mikrogram/ml (Cmax) ved 0,5 time efter dosering (ved afslutning på infusion), 9 mikrogram/ml ved 12 timer efter dosering, og 1 mikrogram/ml ved 24 timer efter dosering.

Arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) af ertapenem hos voksne øges næsten dosisproportionelt inden for dosisspændet 0,5 - 2 g.

Ertapenem akkumuleres ikke hos voksne efter gentagne intravenøse doser fra 0,5 -2 g daglig.

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af ertapenem efter enkelt 30 minutters intravenøs infusion af en 15 mg/kg dosis (op til maksimal dosis på 1 g) til patienter i alderen 3 - 23 måneder var 103,8 mikrogram/ml (Cmax) ved 0,5 time efter dosering (ved afslutning på infusion), 13,5 mikrogram/ml ved 6 timer efter dosering og 2,5 mikrogram/ml ved 12 timer efter dosering.

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af ertapenem efter enkelt 30 minutters intravenøs infusion af en 15mg/kg dosis (op til maksimal dosis på 1 g) til patienter i alderen 2 – 12 år var 113,2 mikrogram/ml (Cmax) ved 0,5 time efter dosering (ved afslutning på infusion),

12,8 mikrogram/ml ved 6 timer efter dosering og 3,0 mikrogram/ml ved 12 timer efter dosering.

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af ertapenem efter enkelt 30 minutters intravenøs infusion af en 20 mg/kg dosis (op til maksimal dosis på 1 g) til patienter i alderen 13 - 17 år var 170,4 mikrogram/ml (Cmax) ved 0,5 time efter dosering (ved afslutning på infusion), 7,0 mikrogram/ml ved 12 timer efter dosering og 1,1 mikrogram/ml ved 24 timer efter dosering.

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af ertapenem efter en enkelt 30 minutters intravenøs infusion af en 1 g dosis til 3 patienter i alderen 13 - 17 år var 155,9 mikrogram/ml (Cmax) ved 0,5 time efter dosering (ved afslutning på infusion) og 6,2 mikrogram/ml ved 12 timer efter dosering.

Fordeling

Ertapenem bindes i udstrakt grad til humane plasmaproteiner. Hos raske, unge frivillige (25 - 45 år) falder ertapenems proteinbinding, når plasmakoncentrationen stiger, fra ca. 95% binding ved en ca. plasmakoncentration på < 50 mikrogram/ml til ca. 92% binding ved en ca. plasmakoncentration på 155 mikrogram/ml (gennemsnitlig koncentration nået ved afslutning af infusion af 1 g intravenøst).

Ertapenems fordelingsvolumen (Vdss) hos voksne er ca. 8 liter (0,11 liter/kg) og ca. 0,2 liter/kg hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder - 12 år og ca. 0,16 liter/kg hos børn i alderen 13 - 17 år.

Koncentrationer af ertapenem hos voksne fundet i væske i vabler efter 3 dages intravenøs behandling med 1 g, 1 gang daglig viste en AUC-ratio i hudvabelvæske/plasma på 0,61.

*In-vitro* studier viser, at ertapenem havde en lille effekt på plasmaproteinbinding hos meget proteinbundne lægemidler (warfarin, ethinyl estradiol og norethindron). Ændring i bindingen var < 12 % ved peak plasma ertapenem koncentration efter en dosis på 1 g. *In vivo*, probenecid (500 mg hver 6. time) reducerede den bundne fraktion af ertapenem i plasma ved slutningen af infusionen hos patienter, som fik en enkelt 1 g intravenøs dosis fra ca. 91% til ca. 87%. Effekten af denne ændring forventes at være forbigående. En klinisk signifikant interaktion på grund af, at ertapenem fortrænger et andet lægemiddel, eller at et andet lægemiddel fortrænger ertapenem, er usandsynlig.

*In-vitro* studier viser, at ertapenem ikke hæmmer P-glycoprotein-medieret transport af digoxin eller vinblastin og, at ertapenem ikke er et substrat for P-glycoprotein-medieret transport.

Biotransformation

Efter intravenøs infusion af radioaktivt mærket ertapenem 1 g til raske, unge voksne (23 - 49 år), består plasmaradioaktiviteten primært (94%) af ertapenem. Ertapenems hovedmetabolit dannes ved en dihydropeptidase-I-medieret hydrolytisk åbning af betalaktamringen.

*In-vitro* studier i humane levermikrosomer viser, at ertapenem ikke hæmmer metabolismen medieret af de 6 primære CYP-isoformer: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4.

Elimination

Efter administration af 1 g radiomærket intravenøs dosis af ertapenem til raske, unge voksne (23 - 49 år), genfindes ca. 80% i urinen og 10% i fæces. Af de 80% genfundet i urinen, er ca. 38% udskilt uomdannet og ca. 37% som ring-åbnet metabolit.

Den gennemsnitlige halveringstid hos raske, unge voksne (18 - 49 år) og patienter i alderen 13 - 17 år administreret 1 g intravenøst er ca. 4 timer. Den gennemsnitlige halveringstid hos børn i alderen 3 måneder - 12 år er ca. 2,5 time. Gennemsnitlige koncentrationer af ertapenem i urinen er højere end 984 mikrogram/ml i perioden 0 - 2 timer efter administration og højere end 52 mikrogram/ml i perioden 12 - 24 timer efter administration.

Særlige populationer

Køn

Plasmakoncentrationer af ertapenem er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Ældre

Plasmakoncentrationer efter intravenøs administration af henholdsvis 1 g og 2 g ertapenem er en anelse højere (henholdsvis ca. 39% og 22%) hos raske, ældre patienter (≥ 65 år) end hos unge voksne (<65 år). Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre patienter, hvis der ikke er svært nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Ertapenem plasmakoncentrationer er sammenlignelige hos børn i alderen 13 - 17 år og voksne efter en daglig intravenøs dosis på 1 g.

Efter en dosis på 20 mg/kg (op til maksimal dosis på 1 g) var de farmakokinetiske parameter­værdier hos patienter i alderen 13 - 17 år generelt sammenlignelige med dem hos raske unge voksne. For at give et estimat af de farmakokinetiske data, hvis alle patienter i denne aldersgruppe skulle have en 1 g dosis, blev de farmakokinetiske data beregnet ved justering for 1 g dosis, under forudsætning af linearitet. En sammenligning af resultater viste, at ved en dosis ertapenem på 1 g daglig opnås en farmakokinetisk profil hos patienter i alderen 13 - 17 år, der er sammenlignelig med voksnes. Ratio for AUC (13 - 17 år/voksne), koncentrationen ved afslutning på infusion og koncentrationen ved midtpunktet af doseringsintervallet var henholdsvis 0,99, 1,20 og 0,84.

Plasmakoncentrationerne ved midtpunktet af doseringsintervallet efter en enkelt intravenøs dosis ertapenem på 15 mg/kg hos patienter i alderen 3 måneder - 12 år er sammenlignelig med plasmakoncentrationerne ved midtpunktet af doseringsintervallet efter en daglig intravenøs dosis på 1 g hos voksne (se Plasmakoncentrationer). Plasmaclearance (ml/min/kg) for ertapenem hos patienter i alderen 3 måneder - 12 år er ca. 2 gange højere end hos voksne. Ved dosis på 15 mg/kg var AUC-værdien og plasmakoncentrationerne ved midtpunktet af doseringsintervallet hos patienter i alderen 3 måneder - 12 år sammenlignelig med værdierne hos unge raske voksne, der fik 1 g ertapenem intravenøst.

Patienter med nedsat leverfunktion

Ertapenems farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af ertapenems begrænsede levermetabolisme, formodes det ikke at farmako­kinetikken påvirkes af leverinsufficiens. Det anbefales derfor ikke at justere dosis til patienter med leverinsufficiens.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Efter enkelt, intravenøs dosis af ertapenem 1 g hos voksne, er AUC af ertapenem totalt (bundet og ubundet) og af ubundet ertapenem, ens hos patienter med let nedsat nyrefunktion (Clcr 60 til 90 ml/min/1,73 m2) og hos raske frivillige (25 - 82 år). AUC for totalt ertapenem og for ubundet ertapenem øges hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (Clcr 31 til 59 ml/min/1,73 m2) med henholdsvis ca. 1,5 gange og 1,8 gange sammenlignet med raske frivillige. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (Clcr 5 til 30 ml/min/1,73 m2) øges AUC for totalt ertapenem og for ubundet ertapenem med henholdsvis ca. 2,6 gange og 3,4 gange sammenlignet med raske frivillige. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som er hæmodialysekrævende, øges AUC for totalt ertapenem og for ubundet ertapenem med henholdsvis ca. 2,9 gange og 6,0 gange mellem dialysesessionerne, sammenlignet med raske frivillige. Efter en enkelt intravenøs dosis på 1 g, administreret umiddelbart inden hæmodialyse, kan ca. 30% af dosis genfindes i dialysatet. Der er ingen data fra børn med nedsat nyrefunktion.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende ertapenems sikkerhed og effekt hos patienter med fremskreden nedsat nyrefunktion og hos patienter, som er hæmodialyse­krævende, til at understøtte en dosisrekommandation. Derfor bør ertapenem ikke anvendes til disse patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker, baseret på traditionelle studier af sikkerhed, farmakologi, toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion og udvikling. Der sås imidlertid fald i neutrofiltal hos rotter der fik høje doser ertapenem; dette blev ikke betragtet som havende betydning for sikkerhedsprofilen.

Der er ikke udført langtidsstudier med dyr med henblik på at undersøge ertapenems carcinogene potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydrogencarbonat (E500)

Natriumhydroxid (E524) til justering af pH til 7,5

**6.2 Uforligeligheder**

Brug ikke solvenser eller infusionsvæsker indeholdende glucose til rekonstitution eller administration af ertapenem.

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter rekonstitution: Den rekonstituerede opløsning skal anvendes straks.

Efter fortynding: Kemisk og fysisk i-brug stabilitet af den fortyndede opløsning (ca. 20 mg/ml ertapenem) er påvist i 6 timer ved 25°C eller i 24 timer ved 2 - 8°C (i køleskab). Opløsninger skal anvendes inden for 4 timer efter, at de er taget ud af køleskabet.

Opløsninger af Ertapenem "Fresenius Kabi" må ikke nedfryses.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre rekonstitutionen/fortyndingen (etc.) er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

20 ml farveløst klart type 1 hætteglas med en chlorbutyl prop og en aluminium flip-off forsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Brugsvejledning:

Kun til engangsbrug.

Rekonstituerede opløsninger skal fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning umiddelbart efter tilberedning.

Tilberedning til intravenøs administration:

Ertapenem "Fresenius Kabi" skal rekonstitueres og fortyndes inden administration.

Voksne og unge (i alderen 13 til 17 år)

Rekonstitution

Rekonstituér indholdet af et hætteglas indeholdende 1 g Ertapenem "Fresenius Kabi" med 10 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning for at opnå en rekonstitueret opløsning på ca. 100 mg/ml. Ryst grundigt for at opløse (se pkt. 6.4).

Fortynding

Til en 50 ml pose med opløsningsvæske: Til en dosis på 1 g: overfør straks indholdet af det rekonstituerede hætteglas til en 50 ml pose af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning; eller

Til et 50 ml hætteglas med opløsningsvæske: Til en dosis på 1 g; træk 10 ml ud fra et 50 ml hætteglas med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning og kassér det. Overfør indholdet af det rekonstituerede 1 g hætteglas med Ertapenem "Fresenius Kabi" til 50 ml hætteglasset med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.

Infusion

Infunderes over en periode på 30 minutter.

Børn (i alderen 3 måneder til 12 år)

Rekonstitution

Rekonstituér indholdet af et hætteglas indeholdende 1 g Ertapenem "Fresenius Kabi" med 10 ml vand til injektionsvæsker, eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning, for at opnå en rekonstitueret opløsning på ca. 100 mg/ml. Ryst grundigt for at opløse (se pkt. 6.4).

Fortynding

Til en pose med opløsningsvæske: Overfør en mængde svarende til 15 mg/kg legemsvægt (må ikke overstige 1 g/dag) til en pose natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning resulterende i en endelig koncentration på 20 mg/ml eller mindre; eller

Til et hætteglas med opløsningsvæske: Overfør en mængde svarende til 15 mg/kg legemsvægt (må ikke overstige 1 g/dag) til et hætteglas med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning resulterende i en endelig koncentration på 20 mg/ml eller mindre.

Infusion

Infunderes over en periode på 30 minutter.

Der er vist forligelighed mellem Ertapenem "Fresenius Kabi" og intravenøse opløsninger indeholdende heparinnatrium og kaliumchlorid.

Rekonstituerede opløsninger bør, i det omfang beholderen gør det muligt, efterses for partikler og misfarvning inden administration. Opløsninger af Ertapenem "Fresenius Kabi" kan variere fra farveløse til bleggule. Variationer i farven inden for dette område har ingen indflydelse på produktets virkning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

75174 Uppsala

Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57307

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. maj 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

31. august 2022