

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ertapenem Fresenius Kabi 1 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1,0 g ertapenem (som ertapenemnatrium).

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hvert hetteglass inneholder ca. 6,0 mEq natrium (ca. 137 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til gulaktig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling

Ertapenem Fresenius Kabi er indisert til barn (i alderen 3 måneder til 17 år) og til voksne for behandling av følgende infeksjoner som skyldes bakterier som er, eller sannsynligvis er, følsomme for ertapenem, og hvor parenteral behandling er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Intraabdominale infeksjoner
- Pneumoni ervervet utenfor sykehus
- Akutte gynekologiske infeksjoner
- Hud- og bløtvevsinfeksjoner i foten på grunn av diabetes (se pkt. 4.4)

Forebygging

Ertapenem Fresenius Kabi er indisert til voksne for å forebygge infeksjoner forårsaket av kirurgi etter elektivt kolorektalt inngrep (se pkt. 4.4).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer angående hensiktsmessig bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling

- Voksne og ungdom (13 til 17 år): Dosen er 1 gram (g) gitt intravenøst én gang daglig (se pkt. 6.6).
- Spedbarn og barn (3 måneder til 12 år): Dosen er 15 mg/kg gitt intravenøst to ganger daglig (skal ikke overskride 1 g daglig) (se pkt. 6.6).

Forebygging

Voksne: For å forebygge infeksjoner forårsaket av kirurgi etter elektivt kolorektalt inngrep er anbefalt dose 1 g gitt som én enkel intravenøs dose, som må være avsluttet innen 1 time før det kirurgiske inngrepet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ertapenem Fresenius Kabi hos barn under 3 måneder har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Ertapenem Fresenius Kabi kan brukes til behandling av infeksjoner hos voksne pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med kreatininclearance > 30 ml/minutt/1,73 m², er dosejustering ikke nødvendig. Data for sikkerhet og effekt av ertapenem hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er utilstrekkelige til å støtte en doseanbefaling. Ertapenem bør derfor ikke brukes av disse pasientene (se pkt. 5.2). Det finnes ingen data for barn og ungdom med nedsatt nyrefunksjon.

Hemodialysebehandling

Data for sikkerhet og effekt av ertapenem hos hemodialysepasienter er utilstrekkelige til å støtte en doseanbefaling. Ertapenem bør derfor ikke brukes av disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Den anbefalte dosen med Ertapenem Fresenius Kabi skal benyttes, unntatt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se Nedsatt nyrefunksjon).

Administrasjonsmåte

Intravenøs administrering: Ertapenem Fresenius Kabi bør gis som infusjon over en periode på 30 minutter.

Den vanlige behandlingstiden for Ertapenem Fresenius Kabi er 3-14 dager, men kan variere avhengig av infeksjonstype, alvorlighetsgrad og hvilket patogen / hvilke patogener som forårsaker infeksjonen. Når det er klinisk indisert kan man gå over til et egnet peroralt antibakterielt legemiddel, dersom klinisk forbedring er sett.

Oppløsninger med Ertapenem Fresenius Kabi varierer fra fargeløse til svakt gule.

For instruksjon vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor andre karbapenemer
- Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor andre typer antibakterielle legemidler (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Alvorlige, og i noen tilfeller fatale, overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) er rapportert hos pasienter som behandles med betalaktamer. Sannsynligheten for at disse reaksjonene skal forekomme er høyere hos personer som tidligere har vist overfølsomhet overfor flere allergener. Før behandling med ertapenem påbegynnes, bør det undersøkes nøye om pasienten tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor penicilliner, cefalosporiner, andre betalaktamer og andre allergener (se pkt. 4.3). Hvis det forekommer en allergisk reaksjon overfor ertapenem (se pkt. 4.8), skal behandlingen seponeres umiddelbart. **Alvorlige anafylaktiske reaksjoner krever akuttbehandling.**

Superinfeksjon

Langvarig bruk av ertapenem kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer. Gjentatt vurdering av pasientens tilstand er viktig. Hvis det forekommer superinfeksjon under behandlingen, skal passende tiltak iverksettes.

Antibiotikaassosiert kolitt

Kolitt assosiert med antibiotikabruk og pseudomembranøs kolitt er rapportert for ertapenem og kan variere i alvorlighetsgrad fra lett til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere disse diagnosene hos pasienter som får diaré etter administrering av antibakterielle legemidler. Seponering av behandlingen

med Ertapenem Fresenius Kabi og spesifikk behandling av *Clostridium difficile* bør overveies. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

Anfall

Ved kliniske undersøkelser under behandling eller i oppfølgingsperioden på 14 dager er anfall rapportert hos voksne pasienter behandlet med ertapenem (1 g én gang daglig). Anfall forekom oftest hos eldre pasienter og hos dem med tidligere sykdom i sentralnervesystemet (f. eks. hjerneskade eller anfall i anamnesen) og/eller nedsatt nyrefunksjon. Tilsvarende observasjoner er gjort etter markedsføring.

Encefalopati

Encefalopati er rapportert ved bruk av ertapenem (se pkt. 4.8). Hvis det mistenkes ertapenem-indusert encefalopati (f.eks. myoklonus, anfall, endret mentalstatus, redusert bevissthetsnivå), bør seponering av ertapenem vurderes. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har høyere risiko for ertapenem-indusert encefalopati og tilfriskning kan ta lenger tid.

Samtidig bruk av valproinsyre

Samtidig bruk av ertapenem og valproinsyre/natriumvalproat er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Suboptimal eksponering

Basert på tilgjengelige data kan det ikke utelukkes at i tilfeller der kirurgiske inngrep overskrider fire timer, kan pasienter utsettes for suboptimale ertapenemkonsentrasjoner og følgelig en risiko for potensiell behandlingssvikt. Forsiktighet skal derfor utvises i slike sjeldne tilfeller.

Hensyn ved bruk hos spesielle populasjoner

Erfaring ved bruk av ertapenem til behandling av alvorlige infeksjoner er begrenset. I kliniske studier ved behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus hos voksne, hadde 25 % av de evaluerbare pasientene som ble behandlet med ertapenem en alvorlig sykdom (definert ved "pneumonia severity index" > III). I en klinisk studie ved behandling av akutte gynekologiske infeksjoner hos voksne, hadde 26 % av de evaluerbare pasientene som ble behandlet med ertapenem en alvorlig sykdom (definert ved temperatur ≥ 39 °C og/eller bakteriemi), 10 pasienter hadde bakteriemi. I en klinisk studie hos voksne pasienter med intraabdominale infeksjoner, hadde 30 % av de evaluerbare pasientene behandlet med ertapenem generell peritonitt, og 39 % hadde infeksjoner andre steder enn i blindtarmen, som magesekken, tolvfingertarmen, tynntarmen, kolon og galleblæren. Det var inkludert et begrenset antall evaluerbare pasienter med APACHE II-skår ≥ 15 , og effekten hos disse pasientene er ikke fastslått.

Effekten av Ertapenem Fresenius Kabi til behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus forårsaket av penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* er ikke fastslått.

Effekten av ertapenem til behandling av infeksjoner i foten på grunn av diabetes ved samtidig osteomyelitt er ikke fastslått.

Det foreligger forholdsvis liten erfaring med bruk av ertapenem hos barn under to år. I denne aldersgruppen bør man være spesielt påpasselig med å bestemme infeksjonsorganismen(es) følsomhet overfor ertapenem. Ingen data er tilgjengelig for barn under 3 måneder.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 137 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 6,9% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som skyldes hemming av P-glykoprotein-mediert clearance eller CYP-mediert clearance er lite sannsynlig (se pkt. 5.2).

Det er rapportert om redusert nivå av valproinsyre til under terapeutisk nivå når valproinsyre ble gitt samtidig med antibakterielle legemidler av karbapenemtypen. Lavere nivå av valproinsyre kan føre til inadekvat kontroll av kramper. Samtidig bruk av ertapenem og valproinsyre/natriumvalproat er derfor ikke anbefalt, og alternativ antibakteriell behandling eller alternativ behandling mot kramper bør vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke utført tilfredsstillende og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner. Dyrestudier viser ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Ertapenem bør likevel ikke brukes under graviditet med mindre potensiell fordel for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Ertapenem utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for bivirkninger hos spedbarnet, bør ikke mødre som får ertapenem amme.

Fertilitet

Det finnes ingen adekvate og godt kontrollerte studier vedrørende effekt på fertilitet hos menn og kvinner ved bruk av ertapenem. Prekliniske studier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ertapenem Fresenius Kabi kan påvirke pasientenes evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør informeres om at svimmelhet og søvnighet er rapportert ved bruk av Ertapenem Fresenius Kabi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

Det samlede antallet pasienter behandlet med ertapenem i kliniske studier var over 2200, hvorav over 2150 fikk en dose på 1 g ertapenem. Bivirkninger (vurdert som mulig, sannsynlig eller sikkert relatert til legemidlet) ble rapportert hos ca. 20 % av pasientene som ble behandlet med ertapenem.

Behandlingen ble seponert på grunn av bivirkninger hos 1,3 % av pasientene. I en klinisk studie fikk ytterligere 476 pasienter én enkeltdose med 1 g ertapenem som infeksjonsprofylakse etter kolorektal kirurgi.

Hos pasienter som kun fikk behandling med ertapenem var de vanligste bivirkningene som ble registrert under behandling og i oppfølgingsperioden på 14 dager etter avsluttet behandling: diaré (4,8 %), komplikasjoner med infusjonsvenen (4,5 %) og kvalme (2,8 %). Hos pasienter som kun fikk behandling med ertapenem, var de hyppigst rapporterte avvikene i laboratorieverdier og deres respektive insidensrater under behandling og i oppfølgingsperioden på 14 dager etter avsluttet behandling: forhøyet ALAT (4,6 %), ASAT (4,6 %), alkalisk fosfatase (3,8 %) og trombocytverdier (3,0 %).

Pediatrisk populasjon (3 måneder til 17 år)

Antall pasienter behandlet med ertapenem i kliniske studier var 384. Den generelle sikkerhetsprofilen er sammenlignbar med den for voksne pasienter. Bivirkninger (vurdert av lege til å være mulig, sannsynlig eller sikkert relatert til legemidlet) ble rapportert hos ca. 20,8 % av pasientene behandlet med ertapenem. Behandlingen ble seponert på grunn av bivirkninger hos 0,5 % av pasientene.

Hos pasienter som kun fikk behandling med ertapenem, var de vanligst rapporterte bivirkningene under behandling og i oppfølgingsperioden på 14 dager etter avsluttet behandling: diaré (5,2 %) og smerte på infusjonsstedet (6,1 %).

Hos pasienter som kun fikk behandling med ertapenem, var de hyppigst rapporterte laboratorieavvikene og deres respektive insidensrater under behandling og i oppfølgingsperioden på 14 dager etter avsluttet behandling: reduksjon i antall nøytrofile (3,0 %), økning i ALAT (2,9 %) og ASAT (2,8 %).

Bivirkningstabell

Hos pasienter som kun fikk ertapenem, ble følgende bivirkninger rapportert under behandling og i oppfølgingsperioden på 14 dager etter avsluttet behandling:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	<i>Voksne (18 år og eldre)</i>	<i>Barn og ungdom (3 måneder til 17 år)</i>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Oral candidiasis, candidiasis, soppinfeksjon, pseudomembranøs enterokolitt, vaginitt <i>Sjeldne:</i> Penumoni, dermatomykose, postoperativ sårinfeksjon, urinveisinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Sjeldne:</i> Nøytropeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Sjeldne:</i> Allergi <i>Ikke kjent:</i> Anafylaksi inkludert anafylaktiske reaksjoner	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Anoreksi <i>Sjeldne:</i> Hypoglykemi	
Psykiatriske lidelser	<i>Mindre vanlige:</i> Søvnløshet, forvirring <i>Sjeldne:</i> Agitasjon, angst, depresjon <i>Ikke kjent:</i> Endret mental status (inkludert aggresjon, delirium, desorientering, mentale forandringer)	<i>Ikke kjent:</i> Endret mental status (inkludert aggresjon)

	<i>Voksne (18 år og eldre)</i>	<i>Barn og ungdom (3 måneder til 17 år)</i>
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> Hodepine <i>Mindre vanlige:</i> Svimmelhet, søvnighet, smaksforvrenging, anfall (se pkt. 4.4) <i>Sjeldne:</i> Tremor, synkope <i>Ikke kjent:</i> Hallusinasjoner, nedsatt bevissthetsnivå, dyskinesi, myoklonus, gangforstyrrelse, encefalopati (se pkt. 4.4)	<i>Mindre vanlige:</i> Hodepine <i>Ikke kjent:</i> Hallusinasjoner
Øyesykdommer	<i>Sjeldne:</i> Sykdom i sklera	
Hjertesykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Sinus bradykardi <i>Sjeldne:</i> Arytmi, takykardi	
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> Komplikasjon med infusjonsvenen, flebitt/tromboflebitt <i>Mindre vanlige:</i> Hypotensjon <i>Sjeldne:</i> Blødning, økt blodtrykk	<i>Mindre vanlige:</i> Hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Mindre vanlige:</i> Dyspné, faryngealt ubehag <i>Sjeldne:</i> Nesetetthet, hoste, neseblødning, pipelyd i brystet (rhonchi), hvesing	
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> Diaré, kvalme, oppkast <i>Mindre vanlige:</i> Forstoppelse, sure oppstøt, munntørrehet, dyspepsi, abdominale smerter <i>Sjeldne:</i> Dysfagi, fekal inkontinens, bekkenperitonitt <i>Ikke kjent:</i> Misfarging av tenner	<i>Vanlige:</i> Diaré <i>Mindre vanlige:</i> Misfarging av feces, melena
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Sjeldne:</i> Kolecystitt, gulsott, leversykdom	
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> Utslett, kløe <i>Mindre vanlige:</i> Erytem, urticaria <i>Sjeldne:</i> Dermatitt, deskvamasjon, hypersensitivitetsvaskulitt <i>Ikke kjent:</i> Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom)	<i>Vanlige:</i> Bleiedermatitt <i>Mindre vanlige:</i> Erytem, utslett, petekkier

	Voksne (18 år og eldre)	Barn og ungdom (3 måneder til 17 år)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Sjeldne:</i> Muskelkramper, skuldersmerte <i>Ikke kjent:</i> Muskelsvakhet	
Sykdommer i nyre- og urinveier	<i>Sjeldne:</i> Nedsatt nyrefunksjon, akutt nedsatt nyrefunksjon	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	<i>Sjeldne:</i> Abort	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Sjeldne:</i> Genitalblødning	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Mindre vanlige:</i> Ekstravasasjon, asteni/fatigue, feber, ødemer/hevelse, brystsmerte <i>Sjeldne:</i> Indurasjon på injeksjonsstedet, malaise	<i>Vanlige:</i> Smerte på infusjonsstedet <i>Mindre vanlige:</i> Svie, kløe, erytem og varme på infusjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet
Undersøkelser		
Kjemi	<i>Vanlige:</i> Økning av ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase <i>Mindre vanlige:</i> Økning av total serumbilirubin, direkte serumbilirubin, indirekte serumbilirubin, serumkreatinin, serumurea, serumglukose <i>Sjeldne:</i> Reduksjon av serumbikarbonat, serumkreatinin, serumkalium. Økning av serum LDH, serumfosfat, serumkalium	<i>Vanlige:</i> Økning av ALAT og ASAT
Hematologi	<i>Vanlige:</i> Økt antall trombocytter <i>Mindre vanlige:</i> Redusert antall hvite blodceller, trombocytter, segmenterte nøytrofile, hemoglobin, hematokrit. Økt antall eosinofile, aktivert partiell tromboplastintid, protrombintid, segmenterte nøytrofile og hvite blodceller <i>Sjeldne:</i> Redusert antall lymfocytter. Økt antall umodne nøytrofile, lymfocytter, metamyelocytter, monocytter, myelocytter, atypiske lymfocytter	<i>Vanlige:</i> Redusert antall nøytrofile <i>Mindre vanlige:</i> Økt antall blodplater, aktivert partiell tromboplastintid, protrombintid, reduksjon av hemoglobin
Urinanalyse	<i>Mindre vanlige:</i> Økt antall bakterier, hvite blodceller, epitelceller og røde blodceller, forekomst av gjærsopp <i>Sjeldne:</i> Økning i urobilinogen	
Diverse	<i>Mindre vanlige:</i> Positiv for <i>Clostridium difficile</i> toksin	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskejma

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikke opplysninger om behandling av overdosering med ertapenem. Overdosering med ertapenem er lite sannsynlig. Intravenøs administrering av en daglig dose på 3 g ertapenem i 8 dager til friske, voksne frivillige førte ikke til signifikant toksisitet. I kliniske studier hos voksne førte utilsiktet administrering av opptil 3 g daglig ikke til bivirkninger av klinisk betydning. I pediatriske kliniske studier førte én enkelt intravenøs (i.v.) dose fra 40 mg/kg til maksimum 2 g ikke til toksisitet.

Ved eventuell overdosering skal behandlingen med Ertapenem Fresenius Kabi seponeres, og generell støttebehandling gis inntil hele dosen med ertapenem er utskilt via nyrene.

Ertapenem kan i noen grad fjernes ved hjelp av hemodialyse (se pkt. 5.2), men det finnes ingen opplysninger om bruk av hemodialyse ved behandling av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Generelle egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer, ATC-kode: J01D H03

Virkningsmekanisme

Ertapenem hemmer bakteriell celleveggsyntese ved å binde til penicillinbindende proteiner (PBPs). I *Escherichia coli* er affiniteten sterkest til PBP 2 og 3.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

Som for andre betalaktamer er det vist i prekliniske PK/PD-studier at tiden når plasmakonsentrasjonen av ertapenem overskrider organismens MIC-verdi, korrelerer best med effekt.

Virkningsmekanisme for resistens

Europeiske observasjonsstudier viste sjelden resistens hos arter som anses å være følsomme overfor ertapenem. Hos resistente isolater ble resistens overfor andre antibakterielle legemidler i karbapenem-klassen registrert hos noen, men ikke alle isolater. Ertapenem er effektivt stabilt overfor hydrolyse forårsaket av de fleste klasser av betalaktamaser, herunder penicillinaser, cefalosporinaser og betalaktamaser med utvidet spektrum, men ikke metallo-betalaktamaser.

Meticillinresistente stafylokokker og enterokokker er resistente overfor ertapenem på grunn av manglende affinitet til bindingssetet i PBP. *P. aeruginosa* og andre ikke-fermentative bakterier er generelt resistente sannsynligvis på grunn av begrenset gjennomtrenging og aktiv effluks.

Resistens er mindre vanlig for *Enterobacteriaceae*, og ertapenem er generelt aktivt mot betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBLs). Likevel kan resistens observeres når ESBLs eller andre potente betalaktamaser (f.eks. AmpC typer) er tilstede sammen med redusert permeabilitet forårsaket av tap av en eller flere ytre membranporiner, eller ved oppregulert effluks. Resistens kan også oppstå ved tilstedeværelse av betalaktamaser med betydelig karbapenemhydrolyserende aktivitet (f. eks. IMP og VIM metallo-betalaktamaser eller KPC typer), men disse er sjeldne.

Virkningsmekanismen til ertapenem skiller seg fra virkningsmekanismen til andre klasser av antibiotika, som for eksempel kinoloner, aminoglykosider, makrolider og tetracykliner. Det finnes ingen målbasert kryssresistens mellom ertapenem og disse stoffene. Mikroorganismer kan allikevel vise resistens overfor mer enn én klasse antibakterielle legemidler når mekanismen er eller omfatter impermeabilitet for noen stoffer og/eller en efflukspumpe.

Verdier:

MIC-verdiene fra EUCAST er som følger (Versjon 10.0 gyldig fra 2020-01-01):

Organisme	Følsomhet (S) (mg/L)	Resistent (R) (mg/L)
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	Merknad ¹	Merknad ¹
<i>Streptococcus</i> gruppe A, B, C, og G	Merknad ²	Merknad ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Viridans-gruppe streptokokker	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	0,5	0,5
Gram-positive anaerobe	0,5	0,5
Gram-negative anaerobe	0,5	0,5
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter	0,5	0,5

Merknad¹: Følsomheten til stafylokokker overfor karbapenemer beregnes ut fra cefoksitinfølsomheten.

Merknad²: Følsomheten til *Streptococcus* gruppe A, B, C og G overfor karbapenemer beregnes ut fra benzylpenicillinfølsomheten.

³: Ikke-følsomme isolater er sjeldne eller er ennå ikke rapportert. Resultatet av identifikasjon og antimikrobiell følsomhetstest på et slikt isolat må bekreftes og isolatet sendes til et referanselaboratorium.

Forskriverne er informert om at lokale MIC-verdier må konsulteres, hvis tilgjengelig.

Mikrobiell følsomhet

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for noen arter, og lokale opplysninger om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Lokale infeksjonsforekomster som skyldes karbapenemresistente organismer er rapportert i EU.

Opplysningene nedenfor er kun ment som en veiledning med hensyn til sannsynligheten for at mikroorganismen vil være følsom overfor ertapenem eller ikke.

Vanligvis følsomme arter:	
Grampositive aerobe: Meticillinfølsomme stafylokokker (herunder <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i> *	
Gramnegative aerobe: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> <i>Serratia marcescens</i>	
Anaerobe: <i>Klostridium</i> arter (unntatt <i>C. difficile</i>)* <i>Eubakterium</i> arter* <i>Fusobakterium</i> arter* <i>Peptostreptokokk</i> arter* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> arter*	
Arter hvor ervervet resistens kan bli et problem:	
Gram-positive aerobe: Meticillinresistente stafylokokker + #	
Anaerobe: <i>Bacteroides fragilis</i> og arter i gruppen <i>B. Fragilis</i> *	
Organismer med iboende resistens:	
Grampositive aerobe: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokokker, herunder <i>Enterococcus faecalis</i> og <i>Enterococcus faecium</i>	
Gramnegative aerobe: <i>Aeromonas</i> arter <i>Acinetobakter</i> arter <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaerobe: <i>Laktobasiller</i>	
Andre: <i>Klamydia</i> arter <i>Mykoplasma</i> arter <i>Rickettsie</i> arter <i>Legionella</i> arter	

*Effekt er tilfredstillende vist i kliniske studier.

† Effekten av ertapenem i behandlingen av pneumoni ervervet utenfor sykehus som skyldes penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae*, er ikke vist.

+ frekvens av ervervet resistens > 50 % i noen medlemsland.

Meticillinresistente stafylokokker (inkludert MRSA) er alltid resistente overfor betalaktamer.

Informasjon fra kliniske studier

Effekt i pediatriiske studier

I en randomisert sammenlignende multisenterstudie med pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble ertapenem evaluert primært for sikkerhet hos barn og sekundært for effekt.

Andelen pasienter i den modifiserte "intention to treat"-gruppen (MITT) som ble vurdert til å ha gunstig klinisk respons etter behandling er vist nedenfor:

Sykdomsgruppe†	Aldersgruppe	Ertapenem		Ceftriakson	
		n/m	%	n/m	%
Pneumoni ervertet utenfor sykehus (CAP)	3 til 23 måneder	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 til 12 år	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 til 17 år	3/3	100,0	3/3	100,0
Sykdomsgruppe	Aldersgruppe	Ertapenem		Tikarcillin/klavulanat	
		n/m	%	n/m	%
Intraabdominale infeksjoner (IAI)	2 til 12 år	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 til 17 år	15/16	93,8	4/6	66,7
Akutt bekken- infeksjon (API)	13 til 17 år	25/25	100,0	8/8	100,0

† Dette inkluderer 9 pasienter i ertapenemgruppen (7 pneumonier ervertet utenfor sykehus og 2 intraabdominale infeksjoner), 2 pasienter i ceftriaksongruppen (2 pneumonier ervertet utenfor sykehus), og 1 pasient med intraabdominal infeksjon i tikarcillin/klavulanatgruppen med sekundær bakteriemi ved inkludering i studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjoner

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av ertapenem etter én enkel 30 minutters intravenøs infusjon av en dose på 1 g hos friske unge voksne (25-45 år) var 155 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timer etter dosering (avsluttet infusjon), 9 mikrogram/ml 12 timer etter dosering og 1 mikrogram/ml 24 timer etter dosering.

Arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for ertapenem hos voksne øker nesten dose-proporsjonalt over doseområdet fra 0,5-2 g.

Det forekommer ingen akkumulering av ertapenem hos voksne etter multiple intravenøse doser fra 0,5-2 g daglig.

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av ertapenem etter én enkel 30 minutters intravenøs infusjon av en dose på 15 mg/kg (opptil maksimumsdose på 1 g) hos pasienter i alderen 3 til 23 måneder var 103,8 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timer etter dosering (avsluttet infusjon), 13,5 mikrogram/ml 6 timer etter dosering og 2,5 mikrogram/ml 12 timer etter dosering.

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av ertapenem etter én enkel 30 minutters intravenøs infusjon av en dose på 15 mg/kg (opptil maksimumsdose på 1 g) hos pasienter i alderen 2 til 12 år var 113,2 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timer etter dosering (avsluttet infusjon), 12,8 mikrogram/ml 6 timer etter dosering og 3,0 mikrogram/ml 12 timer etter dosering.

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av ertapenem etter én enkel 30 minutters intravenøs infusjon av en dose på 20 mg/kg (opptil maksimumsdose på 1 g) hos pasienter i alderen 3 til 17 år var 170,4 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timer etter dosering (avsluttet infusjon), 7,0 mikrogram/ml 12 timer etter dosering og 1,1 mikrogram/ml 24 timer etter dosering.

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av ertapenem etter én enkel 30 minutters intravenøs infusjon av en dose på 1 g hos 3 pasienter i alderen 13 til 17 år var 155,9 mikrogram/ml ($C_{\max}$) 0,5 timer etter dosering (avsluttet infusjon) og 6,2 mikrogram/ml 12 timer etter dosering.

Distribusjon

Ertapenem bindes i stor grad til humane plasmaproteiner. Hos friske unge voksne (25-45 år) reduseres proteinbindingen av ertapenem etter hvert som plasmakonsentrasjonen øker, fra ca. 95 % bundet ved en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på < 50 mikrogram/ml til ca. 92 % bundet ved en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på 155 mikrogram/ml (gjennomsnittlig konsentrasjon ved avsluttet infusjon av 1 g intravenøst).

Distribusjonsvolumet (V_{dss}) for ertapenem hos voksne er ca. 8 liter (0,11 liter/kg), ca. 0,2 liter/kg hos pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 12 år og ca. 0,16 liter/kg hos pediatriske pasienter i alderen 13 til 17 år.

Konsentrasjoner av ertapenem ble målt i hudblemmevæske hos voksne ved hver prøvetaking på den tredje dagen av behandlingen med en intravenøs dose på 1 g én gang daglig. AUC-forholdet (hudblemmevæske: plasma) var 0,61.

Studier *in vitro* indikerer at effekten av ertapenem på plasmaproteinbindingen til sterkt proteinbundne legemidler (warfarin, etinyløstradiol, noretindron) er liten. Etter en dose på 1 g var endring i bindingsgrad < 12 % ved maksimal ertapenemkonsentrasjon i plasma. *In vivo* reduserte probenecid (500 mg hver 6. time) bundet fraksjon av ertapenem fra ca. 91 % til ca. 87 % ved avsluttet infusjon hos pasienter som fikk én enkeltdose på 1 g intravenøst. Effektene av denne endringen er antatt å være forbigående. Klinisk signifikant interaksjon som en følge av at ertapenem fortrenger et annet legemiddel, eller at et annet legemiddel fortrenger ertapenem, er usannsynlig.

Studier *in vitro* antyder at ertapenem ikke hemmer P-glykoprotein-mediert transport av digoksin eller vinblastin, og at ertapenem ikke er et substrat for P-glykoprotein-mediert transport.

Biotransformasjon

Hos friske unge voksne (23-49 år) består plasmaradioaktiviteten etter intravenøs infusjon av en radiomerket dose på 1 g ertapenem hovedsakelig (94 %) av ertapenem. Den viktigste metabolitten til ertapenem er det ring-åpnede derivatet som dannes ved dehydropeptidase-I-mediert hydrolyse av betalaktamringen.

Studier *in vitro* med humane levermikrosomer tyder på at ertapenem ikke hemmer metabolisme mediert av noen av de seks viktigste CYP-isoformene: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4.

Eliminasjon

Etter administrering av en radiomerket dose på 1 g ertapenem gitt intravenøst til friske unge voksne (23-49 år), gjenfinnes ca. 80 % i urin og 10 % i feces. Av de 80 % som gjenfinnes i urin, utskilles ca. 38 % som uendret ertapenem og ca. 37 % som den ring-åpnede metabolitten.

Hos friske unge voksne (18-49 år) og pasienter i alderen 13 til 17 år gitt en intravenøs dose på 1 g, er den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden ca. 4 timer. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid hos barn i alderen 3 måneder til 12 år er ca. 2,5 timer. Gjennomsnittlig konsentrasjon av ertapenem i urin overstiger 984 mikrogram/ml i perioden 0-2 timer etter administrering og overstiger 52 mikrogram/ml i perioden 12-24 timer etter administrering.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Plasmakonsentrasjonene av ertapenem er sammenlignbare for menn og kvinner.

Eldre personer

Plasmakonsentrasjonen etter en intravenøs dose med 1 g og 2 g ertapenem er noe høyere (henholdsvis ca. 39 % og 22 %) hos friske eldre voksne (≥ 65 år) i forhold til unge voksne (< 65 år). I fravær av alvorlig nedsatt nyrefunksjon er dosejustering ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Plasmakonsentrasjonen av ertapenem for pediatrik pasienter i alderen 3 til 17 år og voksne etter en enkel intravenøs dose på 1 g ertapenem er sammenlignbar.

Etter en dose på 20 mg/kg (opptil en maksimumsdose på 1 g) var de farmakokinetiske parameterverdiene hos pasienter i alderen 13 til 17 år generelt sammenlignbare med verdiene hos friske unge voksne. Farmakokinetiske data for alle pasientene i denne aldersgruppen ble estimert basert på en dose på 1 g og antatt linearitet. En dose med 1 g ertapenem én gang daglig ga en farmakokinetisk profil hos pasienter i alderen 13 til 17 år som var sammenlignbar med profilen hos voksne. Forholdet (13-17 år / voksne) for AUC, konsentrasjonen ved avsluttet infusjon og konsentrasjonen midt i doseringsintervallet var henholdsvis 0,99, 1,20 og 0,84.

Plasmakonsentrasjonen midt i doseringsintervallet etter en enkel intravenøs dose på 15 mg/kg av ertapenem hos pasienter i alderen 3 måneder til 12 år er sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen midt i doseringsintervallet etter en intravenøs dose på 1 g én gang daglig hos voksne (se Plasmakonsentrasjoner). Plasmaclearance (ml/minutt/kg) for ertapenem hos pasienter i alderen 3 måneder til 12 år er ca. 2 ganger høyere enn hos voksne. AUC-verdien og plasmakonsentrasjonen midt i doseringsintervallet hos pasienter i alderen 3 måneder til 12 år gitt 15 mg/kg var sammenlignbar med verdiene hos unge friske voksne gitt en intravenøs dose på 1 g ertapenem.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til ertapenem hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke klarlagt. På grunn av den begrensede hepatiske metabolismen til ertapenem, forventes det ikke at farmakokinetikken til legemidlet vil påvirkes av nedsatt leverfunksjon. Av den grunn er dosejustering ikke anbefalt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkelt intravenøs dose på 1 g ertapenem hos voksne, er total AUC for ertapenem (bundet og ubundet) og AUC for ubundet ertapenem den samme hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 60-90 ml/minutt/1,73 m²) som hos friske frivillige (i alderen 25 til 82 år). AUC for total ertapenem og AUC for ubundet ertapenem er forhøyet henholdsvis ca. 1,5 ganger og 1,8 ganger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 31-59 ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med friske frivillige. AUC for total ertapenem og AUC for ubundet ertapenem er forhøyet henholdsvis ca. 2,6 ganger og 3,4 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} 5-30 ml/minutt/1,73 m²) sammenlignet med friske frivillige. AUC for total ertapenem og AUC for ubundet ertapenem er forhøyet henholdsvis ca. 2,9 ganger og 6,0 ganger mellom dialysebehandlingene hos pasienter som trenger hemodialyse sammenlignet med friske frivillige. Etter en enkelt intravenøs dose på 1 g gitt umiddelbart før en hemodialysebehandling, gjenfinnes ca. 30 % av dosen i dialysatet. Det finnes ingen data for pediatrik pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Data om sikkerhet og effekt av ertapenem hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter som trenger hemodialyse, er utilstrekkelige til å gi en doseanbefaling. Ertapenem bør derfor ikke brukes hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet. Redusert antall nøytrofile ble imidlertid observert hos rotter som fikk høye doser med ertapenem. Dette ble ikke ansett å være av signifikant sikkerhetsmessig betydning.

Langsiktige dyrestudier for å undersøke det karsinogene potensialet til ertapenem, er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydrogenkarbonat (E 500)

Natriumhydroksid (E 524) for å regulere pH til 7,5

6.2 Uforlikeligheter

Bruk ikke oppløsningsvæsker eller infusjonsvæsker som inneholder dekstrose til rekonstituering eller administrering av ertapenem.

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering: Fortynnede oppløsninger bør brukes umiddelbart.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnede oppløsninger (ca. 20 mg/ml ertapenem) er vist i 6 timer ved 25 °C eller i 24 timer ved 2 - 8 °C (i kjøleskap). Oppløsninger skal brukes innen 4 timer etter at de er tatt ut av kjøleskapet. Oppløsninger med Ertapenem Fresenius Kabi skal ikke fryses.

Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering, og dette skal normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning (osv.) er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml fargeløst type I hetteglass med en klorobutylpropp og lokk med aluminiumsforsegling.

Leveres i pakninger med 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning:

Kun til engangsbruk.

Rekonstituerte oppløsninger skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning umiddelbart etter tilberedning.

Klargjøring til intravenøs administrering:

Ertapenem Fresenius Kabi skal rekonstitueres og deretter fortynnes før administrering.

Voksne og ungdom (13 til 17 år)

Rekonstituering

Rekonstituer innholdet i et hetteglass med 1 g Ertapenem Fresenius Kabi med 10 ml vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning for å få en rekonstituert oppløsning på ca. 100 mg/ml. Rist godt for å løses opp pulveret (se pkt. 6.4).

Fortynning

Fortynning i 50 ml pose: Til en dose på 1 g, overfør umiddelbart innholdet i det rekonstituerte hetteglasset til en 50 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, eller

Fortynning i 50 ml hetteglass: Til en dose på 1 g, trekk ut 10 ml fra et 50 ml hetteglass med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning og kast. Overfør innholdet i det rekonstituerte hetteglasset med 1 g Ertapenem Fresenius Kabi til 50 ml hetteglasset med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Infusjon

Infunder i løpet av en periode på 30 minutter.

Barn (3 måneder til 12 år)

Rekonstituering

Rekonstituer innholdet i et hetteglass med 1 g Ertapenem Fresenius Kabi med 10 ml vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning for å få en rekonstituert oppløsning på ca. 100 mg/ml. Rist godt for å løse opp pulveret (se pkt. 6.4).

Fortynning

Fortynning i pose: Overfør et volum lik 15 mg/kg kroppsvekt (overskrid ikke 1 g/dag) til en pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til endelig konsentrasjon på 20 mg/ml eller mindre, eller

Fortynning i hetteglass: Overfør et volum lik 15 mg/kg kroppsvekt (overskrid ikke 1 g/dag) til et hetteglass med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til endelig konsentrasjon på 20 mg/ml eller mindre.

Infusjon

Infunder i løpet av en periode på 30 minutter.

Ertapenem Fresenius Kabi er vist å være kompatibel med intravenøse oppløsninger som inneholder heparinnatrium og kaliumklorid.

Rekonstituerte oppløsninger skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering, såfremt beholderen gjør dette mulig. Oppløsninger med Ertapenem Fresenius Kabi varierer fra fargeløse til svakt gule. Fargevariasjoner innenfor dette spekteret påvirker ikke effekten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
P.O. Box 430
NO-1753 Halden
Norge

Telefon: +47 69 21 11 00
Faks: +47 69 21 11 01
E-post: halden@fresenius-kabi.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11058

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.08.2017

Dato for siste fornyelse: 01.01.2021

10. OPPDATERINGSDATO

27.07.2022