

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ertapenem Fresenius Kabi 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 1,0 g Ertapenem (als Ertapenem-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche 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 gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung

Ertapenem Fresenius Kabi 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

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

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung

- *Erwachsene und Jugendliche (13-17 Jahre):* Die Dosis beträgt 1 Gramm (g) Ertapenem Fresenius Kabi einmal täglich intravenös (siehe Abschnitt 6.6).
- *Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (3 Monate-12 Jahre):* Die Dosis beträgt 15 mg/kg KG Ertapenem Fresenius Kabi zweimal täglich intravenös (maximal 1 g/Tag) (siehe Abschnitt 6.6).

Prävention

Erwachsene: Zur Prävention postoperativer Infektionen des Bauchraums nach elektiven kolorektalen Eingriffen muss 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 Ertapenem Fresenius Kabi bei Kindern unter 3 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Ertapenem Fresenius Kabi 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-Patienten

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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Ältere Patienten

Die empfohlene Dosis für Ertapenem Fresenius Kabi ist anzuwenden, außer bei Fällen mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (siehe *Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion*).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung: Ertapenem Fresenius Kabi ist über einen Zeitraum von 30 Minuten zu infundieren.

Normalerweise beträgt die Therapiedauer mit Ertapenem Fresenius Kabi 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.

Ertapenem Fresenius Kabi-Lösungen sind farblos bis blassgelb.

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 oder 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 Überempfindlichkeitsreaktionen 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 Ertapenem und die Einleitung einer gegen *Clostridium 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

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 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 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 Ertapenem 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 137 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 6,9% 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. Tierstudien ergaben keinen Hinweis auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen im Hinblick auf eine Schwangerschaft, die embryofetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung.

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

Stillzeit

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.

Ertapenem kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen der Patienten beeinträchtigen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Schwindel und Schläfrigkeit unter Ertapenem 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 Ertapenem in Monotherapie behandelt wurden, traten während der Therapie mit Ertapenem 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 Ertapenem in Monotherapie behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Laborwertveränderungen sowie ihre jeweiligen Inzidenzen während der Therapie mit Ertapenem 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 Ertapenem in Monotherapie behandelt wurden, traten während der Therapie mit Ertapenem und einer 14-tägigen Nachbeobachtungsphase folgende Nebenwirkungen am häufigsten auf: Diarrhö (5,2 %) und Schmerzen an der Infusionsstelle (6,1 %).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Ertapenem in Monotherapie behandelt wurden, wurden während der Therapie mit Ertapenem 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	<p><i>Gelegentlich:</i> orale Candidiasis, Candidiasis, Pilzinfektion, pseudomembranöse Enterokolitis, Kolpitis</p> <p><i>Selten:</i> Pneumonie, Dermatomykose, postoperative Wundinfektion, Harnwegsinfektion</p>	

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Selten:</i> Neutropenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten:</i> Allergie <i>Nicht bekannt:</i> Anaphylaxie einschließlich anaphylaktoider Reaktionen	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen:	<i>Gelegentlich:</i> Anorexie <i>Selten:</i> Hypoglykämie	
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Schlaflosigkeit, Verwirrheitszustände <i>Selten:</i> Unruhe, Angstzustände, Depressionen <i>Nicht bekannt:</i> Beeinträchtigung des mentalen Status (einschließlich Aggression, Delirium, Orientierungsstörung, veränderter Gemütszustand)	<i>Nicht bekannt:</i> Beeinträchtigung des mentalen Status (einschließlich Aggression)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen <i>Gelegentlich:</i> Schwindel, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen, Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4). <i>Selten:</i> Tremor, Synkope <i>Nicht bekannt:</i> Halluzinationen, getrübler Bewusstseinszustand, Dyskinesie, Myoklonus, Gangunsicherheit, Enzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4)	<i>Gelegentlich:</i> Kopfschmerzen <i>Nicht bekannt:</i> Halluzinationen
Augenerkrankungen	<i>Selten:</i> Veränderungen an den Skleren	
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sinusbradykardie <i>Selten:</i> Arrhythmie, Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i> Komplikationen an der Infusionsstelle, Phlebitis/Thrombophlebitis <i>Gelegentlich:</i> Hypotonie	<i>Gelegentlich:</i> Flush, Hypertonie

	<i>Selten:</i> Blutungen, erhöhter Blutdruck	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich:</i> Dyspnö, Beschwerden im Rachen- u. Schlundraum <i>Selten:</i> verstopfte Nase, Husten, Nasenbluten, Rasselgeräusche, Giemen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen <i>Gelegentlich:</i> Obstipation, Säurereflux, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Bauchschmerzen <i>Selten:</i> Dysphagie, Stuhlinkontinenz, Pelveoperitonitis <i>Nicht bekannt:</i> Zahnverfärbungen	<i>Häufig:</i> Diarrhö <i>Gelegentlich:</i> veränderte Stuhlfarbe, Meläna
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Selten:</i> Cholezystitis, Gelbsucht, Leberfunktionsstörungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Ausschlag, Pruritus <i>Gelegentlich:</i> Erythem, Urtikaria <i>Selten:</i> Dermatitis, Desquamation, Hypersensitivitätsvaskulitis <i>Nicht bekannt:</i> Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS Syndrom)	<i>Häufig:</i> Windeldermatitis <i>Gelegentlich:</i> Erythem, Hautausschlag, Petechien
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Selten:</i> Muskelkrämpfe, Schulterschmerzen <i>Nicht bekannt:</i> Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Selten:</i> Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	<i>Selten:</i> Abort	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der	<i>Selten:</i> genitale Blutungen	

Brustdrüse		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p><i>Gelegentlich:</i> Extravasation, Schwäche/Müdigkeit, Fieber, Ödeme/Schwellungen, Schmerzen im Brustkorb</p> <p><i>Selten:</i> Verhärtungen an der Infusionsstelle, Unwohlsein</p>	<p><i>Häufig:</i> Schmerzen an der Infusionsstelle</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Brennen an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Wärmegefühl an der Infusionsstelle</p>
Untersuchungen		
Klinische Chemie	<p><i>Häufig:</i> Erhöhungen von ALT und AST und alkalischer Phosphatase</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Erhöhung des Gesamt-Serum-Bilirubins, des direkten Serum-Bilirubins, des indirekten Serum-Bilirubins, des Serum-Kreatinins, des Serum-Harnstoffs und der Serum-Glucose</p> <p><i>Selten:</i> Erniedrigung von Serum-Bikarbonat, Serum-Kreatinin und Serum-Kalium, Erhöhung von Serum-LDH, Serum-Phosphat und Serum-Kalium</p>	<p><i>Häufig:</i> Erhöhungen von ALT und AST</p>
Hämatologie	<p><i>Häufig:</i> Anstieg der Thrombozytenzahl</p> <p><i>Gelegentlich:</i> 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</p> <p><i>Selten:</i> Abnahme der Anzahl der Lymphozyten; Anstieg der Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten, der Lymphozyten, der Metamyelozyten, der Monozyten, der Myelozyten, der atypischen Lymphozyten</p>	<p><i>Häufig:</i> Abnahme der Anzahl der neutrophilen Granulozyten</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Anstieg der Thrombozytenzahl, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der Prothrombinzeit, Abnahmen des Hämoglobins</p>

Urinanalyse	<i>Gelegentlich:</i> vermehrter Nachweis von Bakterien im Urin, Leukozyten im Urin, Epithelzellen und Erythrozyten im Urin, Hefepilze im Urin <i>Selten:</i> Anstieg des Urobilinogen	
Verschiedenes	<i>Gelegentlich:</i> <i>Clostridium difficile</i> - 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 gesunden 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 klinischen Studien führte eine intravenöse (i.v.) Einzeldosis von 40 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 2 g pro Tag nicht zu toxischen Wirkungen.

Im Fall einer Überdosierung muss die Therapie mit Ertapenem abgesetzt werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen sind 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 *Escherchia 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 Carbapenemklasse. 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

Die EUCAST MHK-Grenzwerte sind wie folgt definiert (Version 10.0 gültig seit 01.01.2020):

Organism	empfindlich (S) (mg/L) S ≤	resistent (R) (mg/L) R >
<i>Enterobacterales</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fußnote ¹	Fußnote ¹
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, and G	Fußnote ²	Fußnote ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Streptokokken der Viridansgruppe	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	0,5	0,5
Grampositive Anaerobier	0,5	0,5
Gramnegative Anaerobier	0,5	0,5
Nicht speziesspezifische Grenzwerte	0,5	0,5

Fußnote¹: Die Cefoxitin-Empfindlichkeit von *Staphylokokken* lässt Rückschlüsse auf eine Carbapenem-Empfindlichkeit zu.

Fußnote²: Die Benzylpenicillin-Empfindlichkeit der *Streptococcus* Gruppen A, B, C und G lässt Rückschlüsse auf eine Carbapenem-Empfindlichkeit zu.

³: Nichtempfindliche Isolate sind selten oder wurden nicht berichtet. Die Identifizierung und antimikrobielle Empfindlichkeitstestergebnisse jedes solchen Isolats müssen bestätigt und das Isolat an ein Referenzlabor gesendet werden.

Die Verordner 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 unten stehende 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 <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegative Aerobier: <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>
Anaerobier: <i>Clostridium</i> spp. (außer <i>C. difficile</i>)* <i>Eubacterium</i> spp.* <i>Fusobacterium</i> spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * <i>Prevotella</i> spp.*
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte:
Grampositive Aerobier: Methicillin-resistente Staphylokokken †#
Anaerobier: <i>Bacteroides fragilis</i> und Spezies der <i>B. fragilis</i> -Gruppe*
Grundsätzlich resistente Erreger:
Grampositive Aerobier: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokokken einschließlich <i>Enterococcus faecalis</i> und <i>Enterococcus faecium</i>

Gramnegative Aerobier: <i>Aeromonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobier: <i>Lactobacillus</i> spp.
Andere: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

* In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit zufriedenstellend nachgewiesen.

† Ein Wirksamkeitsnachweis für Ertapenem bei der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie mit Penicillin-resistenten *Streptococci pneumoniae* liegt nicht vor.

* Vorkommen erworbener Resistenz > 50% in einigen Mitgliedsstaaten

Methicillin-resistente Staphylokokken (einschließlich MRSA) sind grundsätzlich gegenüber Beta-Laktamen resistent.

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]:

Krankheitsgruppe†	Altersgruppe	Ertapenem		Ceftriaxon	
		n/m	%	n/m	%
ambulant erworbene Pneumonien (CAP)	3 bis 23 Monate	31/35	88,6	13/13	100,0
	2 bis 12 Jahre	55/57	96,5	16/17	94,1
	13 bis 17 Jahre	3/3	100,0	3/3	100,0
Krankheitsgruppe	Altersgruppe	Ertapenem		Ticarcillin/Clavulanat	
		n/m	%	n/m	%
intraabdominelle Infektionen (IAI)	2 bis 12 Jahre	28/34	82,4	7/9	77,8
	13 bis 17 Jahre	15/16	93,8	4/6	66,7
Akute Beckeninfektionen	13 bis 17 Jahre	25/25	100,0	8/8	100,0

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Plasmakonzentrationen

Die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen betragen bei jungen gesunden Erwachsenen (25 - 45 Jahre alt) nach einer 30-minütigen intravenösen Infusion einer Einzeldosis von 1 g Ertapenem 155 Mikrogramm/ml (C_{max}) 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 betragen 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_{max}) 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 betragen 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_{max}) 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 betragen 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 betragen 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_{dss}) 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 Ertapenems 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 bis 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.

Patienten mit beeinträchtigter 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.

Patienten mit beeinträchtigter 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 (E500)
Natriumhydroxid (E524) zur pH-Wert-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 Ertapenem 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: Rekonstituierte Lösungen sind sofort zu verwenden.

Nach Verdünnung: Für verdünnte Lösungen (ca. 20 mg/ml Ertapenem) wurde die chemische und physikalische Stabilität für 6 Stunden bei 25 °C oder für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C (im Kühlschrank) nachgewiesen. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank sind Lösungen innerhalb von 4 Stunden zu verwenden. Lösungen von Ertapenem nicht einfrieren!

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung, welche normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C betragen, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml-Durchstechflasche aus farblosem, durchsichtigem Typ-I-Glas mit einem Chlorobutylstopfen und mit einem Aluminiumdeckel versiegelt.
Packungen mit 10 Durchstechflaschen sind erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung:

Nur zur einmaligen Anwendung.
Rekonstituierte Lösungen sind unmittelbar nach der Zubereitung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zu verdünnen.

Herstellung zur intravenösen Anwendung:

Ertapenem Fresenius Kabi muss aufgelöst und vor der Anwendung verdünnt werden.

Erwachsene und Jugendliche (13 - 17 Jahre)

Rekonstitution

Der Inhalt einer 1 g-Durchstechflasche Ertapenem Fresenius Kabi 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%) Natriumchloridlösung 10 ml entnommen und verworfen. Dann wird die Stammlösung der 1 g-Durchstechflasche Ertapenem Fresenius Kabi sofort nach Auflösung in die 50 ml-Durchstechflasche mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung transferiert.

Infusion:

Die Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Kinder (3 Monate - 12 Jahre)

Rekonstitution

Der Inhalt einer 1 g-Durchstechflasche Ertapenem Fresenius Kabi 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.

Infusion:

Die Infusion erfolgt über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Kompatibilität von Ertapenem Fresenius Kabi 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 Ertapenem Fresenius Kabi 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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137600

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. April 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.01.2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.