

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ertapenem Qilu 1 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder ertapenemnatrium tilsvarende 1 g ertapenem.

Etter rekonstituering inneholder hetteglasset konsentrat på ca. 100 mg/ml.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 1,0 g dose 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 nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling

Ertapenem Qilu 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 påkrevet (se pkt. 4.4 og 5.1):

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

Forebygging

Ertapenem Qilu er indisert hos voksne for å forebygge infeksjoner på operasjonsstedet etter elektiv kolorektalkirurgi (se pkt. 4.4).

Man bør ta hensyn til offisielle retningslinjer angående hensiktsmessig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling

Voksne og ungdom (13 til 17 år): Dosering med Ertapenem Qilu er 1 gram (g) gitt en gang daglig intravenøst (se pkt. 6.6).

Spedbarn og barn (3 måneder til 12 år):

Dosering med Ertapenem Qilu er 15 mg/kg gitt to ganger daglig (må ikke overskride 1 g daglig) intravenøst (se pkt. 6.6).

Forebygging

Voksne: For å hindre infeksjoner på operasjonsstedet etter elektiv kolorektalkirurgi er anbefalt dose 1 g gitt som en enkel intravenøs dose, som er fullført innen 1 time før det kirurgiske inngrepet.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ertapenem hos barn under 3 måneder har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Ertapenem Qilu kan brukes til behandling av infeksjoner hos voksne pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med kreatininclearance $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, er ingen dosejustering nødvendig. Data for sikkerhet og effekt av ertapenem hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er utilstrekkelige til å støtte en doseanbefaling. Derfor bør ertapenem 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. Derfor bør ertapenem 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 Qilu skal benyttes, unntatt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se Nedsatt nyrefunksjon).

Administrasjonsmåte

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

Den vanlige behandlingstiden for Ertapenem Qilu er 3 til 14 dager, men kan variere avhengig av infeksjonstype og alvorlighetsgrad og kausale patogen(er). Når det er klinisk indisert, kan man gå over til et egnet oralt antibakterielt middel hvis klinisk forbedring er sett.

For instruksjoner om 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) på andre typer antibakterielle midler av betalaktamtypen (f.eks. penicilliner eller kefalosporiner).

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 kan 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, kefalosporiner, andre betalaktamer og andre allergener (se pkt. 4.3). Hvis det forekommer en allergisk reaksjon overfor ertapenem (se pkt. 4.8), må behandlingen avbrytes umiddelbart. **Alvorlige anafylaktiske reaksjoner krever akutt behandling.**

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, bør passende tiltak iverksettes.

Antibiotika-assosiert kolitt

Kolitt assosiert med antibiotika bruk og pseudomembranøs kolitt er rapportert for ertapenem og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Av den grunn er det viktig å vurdere disse diagnosene hos pasienter som får diaré etter administrering av antibakterielle midler. Seponering av behandlingen med ertapenem og spesifikk behandling av *Clostridioides difficile* bør overveies. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

Anfall

I løpet av kliniske undersøkelser har anfall blitt rapportert under behandling eller oppfølgings perioden på 14 dager hos voksne pasienter behandlet med ertapenem (1 g en gang daglig). Anfall forekommer oftest hos eldre pasienter og dem med allerede eksisterende forstyrrelser i sentrale nervesystemet (CNS) (f. eks. hjerneskade eller historie med anfall) og/eller nedsatt nyrefunksjon. Liknende observasjoner har blitt 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 det kan ta lenger tid å bli friski.

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 de få tilfellene kirurgiske inngrep overskrider fire timer kan pasienter utsettes for suboptimale ertapenemkonsentrasjoner og følgelig en risiko for potensiell feilbehandling. Derfor må forsiktighet utvises i slike sjeldne tilfeller.

Hensyn ved bruk hos spesielle populasjoner

Erfaringen ved bruk av ertapenem til behandling av alvorlige infeksjoner er begrenset. I kliniske studier ved behandling av lungebetennelse ervervet utenfor sykehus hos voksne hadde 25 % av de evaluerbare pasientene, som ble behandlet med ertapenem, en alvorlig sykdom (definert som "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 som temperatur $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 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 magesekk, duodenum, tynntarm, colon og galleblære. Det var inkludert et begrenset antall evaluerbare pasienter med APACHE II-skår ≥ 15 , og effekten hos disse pasientene er ikke vurdert.

Effekten av ertapenem til behandling av lungebetennelse ervervet utenfor sykehus forårsaket av penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* er ikke klarlagt.

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

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder ca. 137 mg natrium per 1,0 g dose. Dette tilsvarer 6,85 % 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 har blitt rapportert om reduksjon av valproinsyre til under terapeutisk nivå når valproinsyre ble gitt samtidig med antibakterielle midler av typen karbapenemer. De lave valproinsyrenivåene kan føre til inadekvat kontroll av kramper. Derfor er samtidig bruk av ertapenem og valproinsyre/natriumvalproat ikke anbefalt, og alternativ behandling med antibakterielle eller antikrampemidler bør vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke gjort tilfredsstillende og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner. Dyrestudier viser ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryo- og foster utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Allikevel bør ertapenem ikke brukes under graviditet med mindre de potensielle fordelene oppveier en mulig risiko for fosteret.

Amming

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

Fertilitet

Det er ingen adekvate og godt kontrollerte studier vedrørende effekt ved bruk av ertapenem på fertilitet hos menn og kvinner. Prekliniske studier indikerer ikke 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 evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ertapenem Qilu kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienten bør informeres om at svimmelhet og søvnighet har blitt rapportert for Ertapenem Qilu (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

Det samlede antallet pasienter som er blitt 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 om lag 20 % av pasientene som ble behandlet med ertapenem. Behandlingen ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos 1,3 % av pasientene. I en klinisk studie fikk ytterligere 476 pasienter en enkeltdose med ertapenem på 1 g før kolorektal inngrep som infeksjonsprofylakse på operasjonsstedet.

Hos pasienter som bare fikk behandling med Ertapenem Qilu, var de vanligste bivirkningene som ble registrert under behandlingen og under 14 dagers oppfølging etter avsluttet behandling: diaré (4,8 %), komplikasjon med infusjonsvenen (4,5 %) og kvalme (2,8 %).

Hos pasienter som bare fikk behandling med Ertapenem Qilu, var de hyppigst rapporterte laboratorieavvikene og deres respektive insidensrater under behandlingen og oppfølging i 14 dager

etter avsluttet behandling: forhøyet ALAT (4,6 %), ASAT (4,6 %), alkaliske fosfataser (3,8 %) og trombocytverdi (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, 6 sannsynlig eller sikkert relatert til legemidlet) ble rapportert hos ca. 20,8 % av pasientene behandlet med ertapenem. Behandlingen ble avsluttet på grunn av bivirkninger hos 0,5 % av pasientene.

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

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

Tabulert liste med bivirkninger

Hos pasienter som bare fikk ertapenem, ble følgende bivirkninger rapportert under behandlingen og oppfølging i 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 utifra 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> Lungebetennelse, dermatomykose, postoperative sårinfeksjoner, urinveisinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Sjeldne:</i> Neutropeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Sjeldne:</i> Allergi Ikke kjent: 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> Opphisselse, angstelse, depresjon <i>Ikke kjent:</i> Endret mental status (inkludert aggresjon, delirium, manglende orienteringsevne, forandringer i mental status)	<i>Ikke kjent:</i> Endret mental status (inkludert aggresjon)
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> Hodepine <i>Mindre vanlige:</i> Svimmelhet, søvnighet, smaksforvrengning, anfall (se pkt. 4.4) <i>Sjeldne:</i> Skjelving, synkope <i>Ikke kjent:</i> Hallusinasjoner,	<i>Mindre vanlige:</i> Hodepine <i>Ikke kjent:</i> Hallusinasjoner

	Voksne (18 år og eldre)	Barn og ungdom (3 måneder til 17 år)
	nedsatt bevissthetsnivå, dyskinesi, myoklonus, gangforstyrrelse, encefalopati (se pkt. 4.4)	
Øyesykdommer	Sjeldne: Forstyrrelser i sclera	
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, faryngalt ubehag <i>Sjeldne:</i> Nesetetthet, hoste, neseblødning, pipelyd i brystet (rhonchi), hvesing	
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> Diaré, kvalme, brekninger <i>Mindre vanlige:</i> Forstoppelse, sure oppstøt, munntørrehet, dyspepsi, magesmerter <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, leverforstyrrelser	
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> Utslett, kløe <i>Mindre vanlige:</i> Erytem, urticaria <i>Sjeldne:</i> Dermatitt, avskalling, 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
Sykdommer i muskler og bindevev	<i>Sjeldne:</i> Muskelkramper, skuldersmerter <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 kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Sjeldne:</i> Genitale blødninger	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Mindre vanlige:</i> Blodutredning, asteni/tretthet, feber, ødem/hevelse, brystmerter <i>Sjeldne:</i> Hardhet på injeksjonsstedet, utilpasshet	<i>Vanlige:</i> Smerte på infusjonsstedet <i>Mindre vanlige:</i> Brenning, kløe, erytem og varme på infusjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet

	Voksne (18 år og eldre)	Barn og ungdom (3 måneder til 17 år)
Undersøkelser		
Kjemi	<i>Vanlige:</i> Økning i ALAT, ASAT, alkaliske fosfater <i>Mindre vanlige:</i> Økning av total serumbilirubin, direkte serumbilirubin, indirekte serumbilirubin, serumkreatinin, serumurea, serumglukose <i>Sjeldne:</i> Senkning av serumbikarbonat, serumkreatinin og serumkalium, økning av serum LDH, serumfosfat, serumkalium	<i>Vanlige:</i> Økning i ALAT og ASAT
Hematologi	<i>Vanlige:</i> Økning av antall trombocytter <i>Mindre vanlige:</i> Senkning av hvite blodlegemer, trombocytter, segmenterte nøytrofile, hemoglobin og hematokrit; økning av eosinofile, aktivert partiell tromboplastintid, protrombintid, segmenterte nøytrofile og hvite blodlegemer <i>Sjeldne:</i> Senkning av lymfocytter; økning av umodne nøytrofile, lymfocytter, metamyelocytter, monocytter, myelocytter, atypiske lymfocytter	<i>Vanlige:</i> Senkning i antall nøytrofile <i>Mindre vanlige:</i> Økning av antall blodplater, aktivert partiell tromboplastintid, protrombintid, senkning av hemoglobin
Urinanalyse	<i>Mindre vanlige:</i> Økning av bakterier i urinen, hvite blodlegemer i urinen, epitelceller i urinen og røde blodlegemer i urinen, forekomst av gjærsopp i urinen <i>Sjeldne:</i> Økning i urobilinogen	
Generelle	<i>Mindre vanlige:</i> Positiv for <i>Clostridioides 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

Ved eventuell overdosering bør behandlingen med Ertapenem Qilu avbrytes, og generell støttebehandling gis inntil alt er utskilt renalt.

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 for systemisk bruk, karbapenemer, ATC-kode: J01D H03

Virkningsmekanisme

Ertapenem hemmer bakteriell celleveggsyntese ved å bindes til penicillinbindende proteiner (PBPer). Affiniteten er sterkest til PBP 2 og 3 i *Escherichia coli*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

På lik linje som for andre betalaktamantibiotika har tiden det tar før plasmakonsentrasjonen av ertapenem overskrider MIC-verdiene for den infiserende organismen, vist best korrelasjon med effekt i prekliniske PK/PD-studier.

Virkningsmekanisme for resistens

Observasjonsstudier i Europa viste sjelden resistens hos arter som anses å være følsomme overfor ertapenem. Hos resistente isolater ble resistens overfor andre antibakterielle midler i karbapenem gruppen registrert hos noen, men ikke alle isolater. Ertapenem er effektivt stabilt overfor hydrolyse forårsaket av de fleste klasser med betalaktamaser, herunder penicillinaser, kefalosporinaser og bredspektrede betalaktamaser, men ikke metallo-betalaktamaser.

Meticillinresistente stafylokokker og enterokokker er resistente overfor ertapenem på grunn av manglende sensitivitet overfor PBP. *P. aeruginosa* og andre ikke-fermentative bakterier er generelt resistente, sannsynligvis på grunn av begrenset gjennomtrengning og aktiv effluks.

Resistens er uvanlig for enterobakterier, og ertapenem er generelt aktivt mot betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBL). Likevel kan resistens bli observert når ESBL eller andre potente betalaktamaser (f.eks. AmpC-typer) er tilstede i forbindelse med redusert permeabilitet fremkommet ved tap av en eller flere ytre membranporiner eller ved oppregulert effluks. Resistens kan også oppstå ved tilgang på betalaktamaser med signifikant karbapenemhydrolyseaktivitet (f.eks. IMP- og VIM metallo-betalaktamaser eller KPC-typer), selv om dette er sjelden.

Virkningsmekanismen til ertapenem skiller seg fra virkningsmekanismen til andre grupper 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 en klasse antibakterielle midler når mekanismen er eller inkluderer impermeabilitet for noen stoffer og/eller en efflukspumpe.

Verdier:

MIC-verdier fra EUCAST er som følger:

- *Enterobacterales*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ og $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ og $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ og $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *M. catarrhalis*: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ og $R > 0,5 \text{ mg/l}$

- Gram-negative anaerobe: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ og $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- Gram-positive anaerobe: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ and $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- Viridans-streptokokker: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ and $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- Artsuavhengige verdier: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ og $R > 0,5 \text{ mg/l}$

(NB: følsomheten til stafylokokker overfor ertapenem beregnes ut fra meticillinfølsomheten og følsomheten til gruppe A-, B-, C-, og G-streptokokker beregnes ut fra benzylpenicillinfølsomheten)

Forskriverne er informert om at lokale MIC-grenser 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 hvor sannsynlig det er at mikroorganismen vil være følsom overfor ertapenem.

Vanlige følsomme arter:
Gram-positive aerobe: Meticillinfølsomme stafylokokker (herunder <i>Staphylococcus aureus</i>)* <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *† <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negative 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: Klostridiumarter (unntatt <i>C. difficile</i>)* Eubakteriumarter* Fusobakteriumarter* Peptostreptokokkarer* <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> * Prevotellaarter*
Arter hvor ervervet resistens kan bli et problem:
Gram-positive aerobe: Meticillinresistant stafylokokker ^{+#}
Anaerobe: <i>Bacteroides fragilis</i> og arter i gruppen <i>B. fragilis</i> *
Naturlig resitente organismer:
Gram-positive aerobe: <i>Corynebacterium jeikeium</i> Enterokokker, herunder <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negative aerobe: Aeromonasarter Acinetobakterarter

<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe: Laktobasiller
Andre: Klamydiaarter Mykoplasmaarter Rickettsiearter Legionellaarter

* Effekt er tilfredstillende vist i kliniske studier.

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

+ Frekvens av ervervet resistens > 50 % i noen medlemsstater.

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

Informasjon fra kliniske studier

Effekt i pediatriiske studier

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

Andelen pasienter med en gunstig klinisk responsvurdering ved besøk etter behandling i den kliniske MITT-populasjonen er vist nedenfor:

Sykdomsgruppe†	Aldersgruppe	Ertapenem		Ceftriakson	
		n/m	%	n/m	%
Lungebetennelse ervert 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	%
Infeksjoner i bukhulen (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 bekkeninfeksjon (API)	13 til 17 år	25/25	100,0	8,8	100,0

† Dette inkluderer 9 pasienter i ertapenemgruppen (7 CAP og 2 IAI), 2 pasienter i ceftriaksongruppen (2 CAP), og 1 pasient med IAI i tikarcillin/klavulanatgruppen med sekundær bakteriemi ved starten av studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjoner

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av ertapenem etter en enkel 30 minutters intravenøs infusjon av en dose på 1 g hos friske unge voksne (25 til 45 år) var 155 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timer etter dosering (slutten av infusjonen), 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 doseintervallet fra 0,5 til 2 g.

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

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

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

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av ertapenem etter en enkel 30 minutters intravenøs infusjon av en dose på 20 mg/kg (opptil maksimumsdose på 1 g) hos pasienter fra 13 til 17 år var 170,4 mikrogram/ml (C_{max}) 0,5 timer etter dosering (slutten av infusjonen), 7,0 mikrogram/ml 12 timer etter dosering og 1,1 mikrogram/ml 24 timer etter dosering.

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

Distribusjon

Ertapenem har høy grad av binding til humanplasmaproteiner. Hos friske unge voksne (25 til 45 år) reduseres proteinbindingen av ertapenem etter hvert som plasmakonsentrasjonene øker, fra om lag 95 % bundet ved en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på < 50 mikrogram/ml til om lag 92 % bundet ved en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon på 155 mikrogram/ml (gjennomsnittlig konsentrasjon ved endt infusjon av 1 g intravenøst).

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

Konsentrasjoner av ertapenem funnet hos voksne i hudblommevæske ved hver prøvetaking på den tredje dagen av behandlingen med en intravenøs dose på 1 g en gang daglig, viste en ratio for AUC i hudblommevæske: AUC i plasma på 0,61.

In vitro-studier indikerer at effekten av ertapenem på plasmaproteinbindingen til sterkt proteinbundne legemidler (warfarin, etinyløstradiol, noretindron) var 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 om lag 91 % til om lag 87 %, ved slutten av infusjonen hos pasienter som fikk en enkeltdose 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.

In vitro-studier 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 til 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.

In vitro-studier 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 til 49 år), gjenfinnes om lag 80 % i urin og 10 % i feces. Av de 80 % som gjenfinnes i urin, utskilles om lag 38 % som uendret ertapenem og om lag 37 % som den ring-åpnede metabolitten.

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

Pasientegenskaper

Kjønn

Plasmakonsentrasjonene av ertapenem er sammenlignbare for menn og kvinner.

Eldre personer

Plasmakonsentrasjoner etter en intravenøs dose med 1 g og 2 g ertapenem er noe høyere (henholdsvis om lag 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.

Pediatrisk populasjon

Plasmakonsentrasjonen til ertapenem er sammenlignbar for pediatriske pasienter fra 13 til 17 år og voksne etter en intravenøs dose på 1 g ertapenem daglig.

Etter en dose på 20 mg/kg (opptil en maksimumsdose på 1 g) var de farmakokinetiske parameterverdiene hos pasienter fra 13 til 17 år generelt sammenlignbare med verdiene i friske unge voksne. For å estimere farmakokinetiske data for alle pasientene i denne aldersgruppen gitt en dose på 1 g, ble farmakokinetiske data beregnet ved å justere for en 1 g dose, i det man antok linearitet. En dose en gang daglig på 1 g av ertapenem ga en farmakokinetisk profil hos pasienter fra 13 til 17 år som var sammenlignbar med profilen hos voksne. Forholdet (13 til 17 år/voksne) for AUC, konsentrasjonen på slutten av infusjonen og konsentrasjonen midt i doseintervallet var henholdsvis 0,99, 1,20 og 0,84.

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

Nedsatt leverfunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til ertapenem hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke klarlagt. På grunn av den begrensede hepatiske metabolismen til ertapenem, forventes det ikke at legemidlets farmakokinetiske egenskaper 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 (Clcr 60 til 90 ml/min/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 (Clcr 31 til 59 ml/min/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 (Clcr 5 til 30 ml/min/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 om lag 30 % av dosen i dialysatet. Det finnes ingen data for

pediatriske 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. Derfor bør ikke ertapenem brukes av disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhet, farmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Senkning i antall neutrofile forekom allikevel hos rotter som fikk høye doser med ertapenem. Dette ble ikke ansett å være sikkerhetsmessig signifikant.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumhydrogenkarbonat (for pH justering).

Natriumhydroksid (for pH justering).

6.2 Uforlikeligheter

Bruk ikke oppløsningsmidler eller infusjonsvæsker som inneholder glukose til rekonstituering eller administrering av ertapenem.

Da det ikke er gjort studier på uforlikelighet, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

Etter rekonstituering

Rekonstituert oppløsninger bør brukes umiddelbart.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av fortynnede oppløsninger (om lag 1 mg/ml og 20 mg/ml) har blitt undersøkt i 6 timer ved 25 °C eller i 24 timer ved 2 – 8 °C (i kjøleskap). Oppløsningen skal brukes innen 4 timer etter at den er tatt ut av kjøleskapet. Oppløsninger med Ertapenem Qilu skal ikke fryses.

Av mikrobiologiske hensyn bør den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml type I hetteglass med klorobutylpropp og aluminiumsforsegling med avtagbart plastlokk.

Leveres i pakninger med 1 hetteglass eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning:

Kun til engangsbruk.

Rekonstituerte oppløsninger skal fortynnes med natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) umiddelbart etter tilberedelse.

Klargjøring til intravenøs administrering:

Ertapenem Qilu må rekonstitueres og deretter fortynnes før administrering.

Voksne og ungdom (13 til 17 år)

Rekonstituering

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

Fortynning

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

Fortynning i 50 ml hetteglass: Til en 1 g dose, trekk 10 ml fra et 50 ml hetteglass med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) og kasser. Overfør innholdet av det rekonstituerte hetteglasset med 1 g Ertapenem Qilu til 50 ml hetteglasset med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

Infusjon

Infunder i løpet av en 30 minutters periode.

Barn (fra 3 måneder til 12 år)

Rekonstituering

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

Fortynning

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

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

Infusjon

Infunder i løpet av en 30 minutters periode.

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

Rekonstituerte oppløsninger bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering, såfremt beholderen gjør dette mulig. Oppløsninger med Ertapenem Qilu 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

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40, Planta 8
28046 – Madrid
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15243

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.03.2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

25.07.2024