

30. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ertapenem "Qilu", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

33311

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ertapenem "Qilu"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder ertapenemnatrium svarende til 1 g ertapenem.

Efter rekonstitution indeholder hætteglasset et koncentrat på ca. 100 mg/ml.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 1 g dosis indeholder ca. 6,0 mEq natrium (ca. 137 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt/råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Behandling*

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

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

*Forebyggelse*

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

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Behandling*

*Voksne og unge (i alderen 13 til 17 år)*: Dosis af Ertapenem "Qilu" er 1 gram (g) 1 gang dagligt som intravenøs administration (se pkt. 6.6).

*Spædbørn og børn (i alderen 3 måneder til 12 år)*: Dosis af Ertapenem "Qilu" er 15 mg/kg to gange dagligt (må ikke overstige 1 g/dag) som intravenøs administration (se pkt. 6.6).

*Forebyggelse*

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

Specielle populationer

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af ertapenem hos børn under 3 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Hæmodialyse*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Ældre patienter*

Bortset fra tilfælde med svært nedsat nyrefunktion bør der administreres den anbefalede dosis af Ertapenem "Qilu" (se *Nedsat nyrefunktion*).

Administration

*Intravenøs brug:* Ertapenem "Qilu" bør infunderes over en periode på 30 minutter.

Sædvanlig varighed af behandling med Ertapenem "Qilu" er 3 til 14 dage, men kan variere afhængigt af type og sværhedsgrad af infektionen og af kausale patogen(er). Hvis der er klinisk indikation herfor, kan der skift til passende oral antibakteriel behandling initieres, hvis klinisk forbedring er observeret.

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

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Overfølsomhed*

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

*Superinfektion*

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

*Antibiotika-associeret colitis*

Der er rapporteret antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis med ertapenem, i sværhedsgrad varierende fra mild til livstruende. Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter debuterende med diarré efter administration af antibakterielle stoffer. Det bør overvejes at seponere behandlingen med ertapenem samt den specifikke behandling for *Clostridioides difficile*. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

*Krampeanfald*

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

*Encefalopati*

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

*Samtidig brug af valproinsyre*

Ertapenem anbefales ikke anvendt sammen med valproinsyre/natriumvalproat (se pkt. 4.5).

*Sub-optimal eksponering*

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

*Overvejelser vedrørende brug hos særlige populationer*

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

Ertapenems virkning i behandlingen af samfundserhvervet pneumoni forårsaget af penicillinresistent *Streptococcus pneumoniae* er ikke blevet påvist.

Ertapenems virkning i behandlingen af diabetesrelaterede fodinfektioner med samtidig osteomyelitis er ikke blevet påvist.

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

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder ca. 137 mg natrium pr. 1 g dosis, svarende til 6,85 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier med gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryoføtal udvikling, fødselsforløb eller postnatal udvikling. Ertapenem bør dog ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel opvejer mulige risici for fostret.

Amning

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

Fertilitet

Der er ingen tilstrækkelige eller velkontrollerede studier vedrørende ertapenems virkning på fertiliteten hos mænd og kvinder. Non-kliniske studier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

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

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

*Voksne*

Det samlede antal patienter behandlet med ertapenem i kliniske studier var over 2.200 og ud af disse modtog flere end 2.150 en dosis på 1 g ertapenem. Der blev indberettet bivirkninger (dvs. af investigator betragtet som muligvis, sandsynligvis eller afgjort relateret til lægemidlet) hos ca. 20 % af patienterne behandlet med ertapenem. Behandling blev seponeret på grund af bivirkninger hos 1,3 % af patienterne. I et klinisk studie fik yderligere 476 patienter ertapenem som en enkelt 1 g dosis før operation som profylakse for infektioner på operationssted efter kolorektal operation.

Hos patienter, der udelukkende fik ertapenem, var de hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af behandling plus en 14 dages opfølgning efter behandlingen blev seponeret: diarré (4,8 %), infusionsvenekomplikationer (4,5 %) og kvalme (2,8 %).

Hos patienter, der udelukkende fik ertapenem, var de hyppigst rapporterede laboratorie­mæssige uregelmæssigheder og deres respektive forekomst under behandlingen samt 14 dages opfølgning efter behandlingen blev seponeret: Forhøjet ALAT (4,6 %), ASAT (4,6 %), alkalisk fosfatase (3,8 %) og trombocyttal (3,0 %).

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

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

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

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

Bivirkningstabel

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

Almindelig (>1/100 til <1/10); Ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100); Sjælden (>1/10.000 til <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med ertapenem. Overdosering med ertapenem er ikke sandsynlig. Intravenøs administration af ertapenem 3 g dagligt i 8 dage til raske voksne frivillige resulterede ikke i signifikant toksicitet. I kliniske studier af voksne resulterede uforsætlig administration af op til 3 g på en dag ikke i bivirkninger af klinisk betydning. I pædiatriske kliniske studier resulterede en enkelt intravenøs (i.v.) dosis på 40 mg/kg op til maksimalt 2 g ikke i toksicitet.

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

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

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Generelle egenskaber*

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle lægemidler til systemisk brug, carbapenemer, ATC-kode: J01DH03.

*Virkningsmekanisme*

Ertapenem hæmmer bakteriecellevægssyntesen efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP’er).

I *Escherichia coli* er affiniteten stærkest over for PBP 2 og 3.

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forhold

I lighed med andre beta-laktam antimikrobielle stoffer har tiden som ertapenems plasmakoncentration overstiger den inficerende organismes MIC vist sig bedst at korrelere med virkningen i præ-kliniske PK/PD studier.

Resistensmekanisme

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

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

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

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

*Grænseværdier*

EUCAST MIC-grænseværdier er som følgende:

* *Enterobakterier: S≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*
* *Streptococcus pneumoniae: S≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*
* *Haemophilus influenzae: S ≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*
* *M. catarrhalis: S ≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*
* *Gram negative anaerober: S ≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*
* *Gram positive anaerober: S ≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*
* *Streptokokker af viridans-gruppen: S ≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*
* *Non species relaterede grænseværdier: S ≤ 0,5 mg/l og R > 0,5 mg/l*

*(NB: Staphylococci følsomheden over for ertapenem udledes fra methicillinfølsomhed, og gruppe A-, B-, C- og G-streptokokkers følsomhed udledes fra benzylpenicillinfølsomhed).*

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

Mikrobiologisk følsomhed

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

|  |
| --- |
| ***Almindeligvis følsomme arter:*** |
| Gram-positive aerober:  Methicillin-følsomme stafylokokker (herunder *Staphylococcus aureus\*) Streptococcus agalactiae\**  *Streptococcus pneumoniae\**†  *Streptococcus pyogenes* |
| Gram-negative aerober: *Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Escherichia coli\* Haemophilus influenzae* \* *Haemophilus parainfluenzae*  *Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae\* Moraxella catarrhalis\* Morganella morganii Proteus mirabilis\**  *Proteus vulgaris*  *Serratia marcescens* |
| Anaerober:  *Clodistrium* arter (eksklusiv *C. difficile)*\* *Eubacterium* arter\*  *Fusobacterium* arter\*  *Peptostreptococcus* arter\* *Porphyromonas asaccharolytica\**  *Prevotella* arter\* |
| ***Arter for hvilke erhvervet resistens kan blive et problem:*** |
| Gram-positive aerober:  Methicillin-resistente stafylokokker +# |
| Anaerober:  *Bacteroides fragilis* og arter i *B. fragilis*-gruppen\* |
| ***Naturligt resistente organismer:*** |
| Gram-positive aerober:  *Corynebacterium jeikeium*  Enterococci inklusive *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium* |
| Gram-negative aerober: *Aeromonas* arter *Acinetobacter* arter *Burkholderia cepacia Pseudomonas aeruginosa*  *Stenotrophomonas maltophilia* |
| Anaerober:  *Lactobacillus* arter |
| Andre: Klamydiaarter Mycoplasmaarter Rickettsiaarter  Legionellaarter |

\* Tilfredsstillende aktivitet er påvist i kliniske studier.

† Der er ikke påvist virkning af ertepenem i behandling af samfundserhvervet pneumoni forårsaget af penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* er ikke blevet påvist.

+ frekvens for erhvervet resistens >50 % i nogle medlemslande.

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

*Information fra kliniske studier*

Virkning i pædiatriske studier

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

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sygdomsstratum† | Aldersstratum | Ertapenem | | Ceftriaxon | |
| n/m | % | n/m | % |
| Samfundserhvervet pneumoni | 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 |
|  | | | | | |
| Sygdomsstratum | Aldersstratum | Ertapenem | | Ticarcillin/clavulanate | |
| n/m | % | n/m | % |
| Intra-abdominale  Infektioner | 2 til 12 år | 28/34 | 82,4 | 7/9 | 77,8 |
| 13 til 17 år | 15/16 | 93,8 | 4/6 | 66,7 |
| Akutte bækkeninfektioner | 13 til 17 år | 25/25 | 100,0 | 8/8 | 100,0 |

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Plasmakoncentrationer

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

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

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

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

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af ertapenem efter en enkelt 30 minutters intravenøs infusion af en 15 mg/kg dosis (op til maksimal dosis på 1 g) til patienter i alderen 2 til 12 år var 113,2 mikrogram/ml (Cmax) ved 0,5 time efter dosering (ved afslutning på infusion), 12,8 mikrogram/ml ved 6 timer efter dosering og 3,0 mikrogram/ml ved 12 timer efter dosering.

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

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

Fordeling

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

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

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

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

Særlige populationer

Køn

Plasmakoncentrationer af ertapenem er sammenlignelig hos mænd og kvinder.

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

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

Plasmakoncentrationerne ved midtpunktet af doseringsintervallet efter en enkelt 15 mg/kg intravenøs dosis af ertapenem til patienter i alderen 3 måneder til 12 år er sammenlignelige med plasmakoncentrationer ved midtpunktet af doseringsintervallet efter én 1 g daglig intravenøs dosis til voksne (se Plasmakoncentrationer).

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der sås imidlertid fald i neutrofiltal hos rotter, der fik høje doser ertapenem; hvilket ikke blev betragtet som værende af betydning for sikkerhedsprofilen.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydrogencarbonat (til pH justering)

Natriumhydroxid (til pH justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Brug ikke solvenser eller infusionsvæsker, der indeholder glucose til rekonstitution eller administration af ertapenem.

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

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Efter rekonstitution:

Rekonstituerede opløsninger skal bruges straks.

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af fortyndede opløsninger (ca. 1 mg/ml og 20 mg/ml) er blevet påvist i 6 timer ved 25 °C eller 24 timer ved 2 til 8 °C (i køleskab). Opløsninger bør anvendes inden for 4 timer, efter at de er taget ud af køleskabet. Opløsninger af Ertapenem "Qilu" må ikke nedfryses.

Medmindre metoden til rekonstituering og fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering, bør produktet anvendes straks ud fra et mikrobiologisk synspunkt. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser under brug, brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

20 ml type I-hætteglas med en chlorbutyl gummiprop forseglet med en afrivelig aluminiumshætte.

Leveres i pakninger med 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brugsvejledning:

Kun til engangsbrug.

Rekonstituerede opløsninger skal fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion straks efter klargøring.

*Klargøring til intravenøs administration:*

**Ertapenem "Qilu" skal rekonstitueres og fortyndes inden administration.**

Voksne og unge (i alderen 13 til 17 år)

Rekonstitution

Rekonstituer indholdet fra et hætteglas indeholdende 1 g Ertapenem "Qilu" med 10 ml vand til injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion for at opnå en rekonstitueret opløsning på ca.100 mg/ml. Omryst grundigt for at opløse (se pkt. 6.4).

Fortynding

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

Til et 50 ml hætteglas med fortyndingsvæske: Til en dosis på 1 g træk 10 ml op fra et 50 ml hætteglas med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion og kassér det. Overfør indholdet fra det rekonstituerede 1 g hætteglas med Ertapenem "Qilu" til 50 ml hætteglasset med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion.

Infusion

Infunderes over en periode på 30 minutter.

Børn (i alderen 3 måneder til 12 år)

Rekonstitution:

Rekonstituer indholdet fra et hætteglas indeholdende 1 g Ertapenem "Qilu" med 10 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion for at opnå en rekonstitueret opløsning på ca. 100 mg/ml. Omryst grundigt for at opløse.

Fortynding:

Til en infusionspose med fortyndingsvæske: Overfør en mængde svarende til 15 mg/kg kropsvægt (må ikke overstige 1 g/dag) til en infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, til en endelig koncentration på 20 mg/ml eller mindre; eller

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

Infusion:

Infunderes over en periode på 30 minutter.

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

De rekonstituerede opløsninger bør, i det omfang beholderen gør det muligt, efterses for partikler og misfarvning inden administration. Opløsninger af Ertapenem "Qilu" varierer fra farveløse til lysegule. Farvevariationer inden for denne skala påvirker ikke styrken.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40,

Planta 8, 28046 – Madrid

Spanien

**Repræsentant**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69008

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. juli 2024