

ИД РБ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

3147Б-2024

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эртапенем-ТФ, 1000 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Международное непатентованное наименование: Ertapenem.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Эртапенем

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон содержит:

активное вещество:

эртапенем (в виде эртапенема натрия) 1000 мг

вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 1000 мг.

Порошок от белого до желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к эртапенему микроорганизмами, при необходимости применения парентеральной терапии у взрослых и детей от 3 месяцев (см. разделы 4.4 и 5.1):

- Лечение интраабдоминальных инфекций;
- Лечение внегоспитальной пневмонии;
- Лечение острых инфекций в гинекологии;
- Лечение инфекций кожи и мягких тканей при синдроме диабетической стопы (см. раздел 4.4).

Профилактика

Эртапенем-ТФ показан взрослым пациентам для профилактики инфекции хирургической раны после плановой колоректальной хирургии (см. раздел 4.4).

Необходимо принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение

Взрослые и подростки (от 13 до 17 лет). Рекомендуемая доза лекарственного препарата Эртапенем-ТФ составляет 1000 мг один раз в сутки внутривенно.

Младенцы и дети (в возрасте от 3 месяцев до 12 лет). Рекомендуемая доза лекарственного препарата Эртапенем-ТФ составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки (не превышая дозу 1000 мг/сут).

Профилактика

Взрослые. Для профилактики инфекций хирургической раны после проведения плановой колоректальной хирургической операции рекомендованная доза составляет 1000 мг; инфузия должна быть закончена за 1 час до начала хирургического вмешательства.

Обычно длительность лечения лекарственным препаратом Эртапенем-ТФ составляет от 3 до 14 дней, но может варьировать в зависимости от типа и тяжести инфекции и возбудителя(ей). Если клинически показано, можно перейти на применение пероральных антибиотиков при наступлении клинического улучшения.

Особые группы пациентов

Применение при нарушении функции почек.

Эртапенем-ТФ можно применять для лечения инфекций у взрослых пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести. У пациентов с клиренсом креатинина > 30 мл/мин/1,73 м² нет необходимости в коррекции дозы. Недостаточно данных о безопасности и эффективности эртапенема у пациентов с тяжелой формой нарушения функции почек, чтобы дать рекомендации по дозированию. Поэтому эртапенем не следует применять у таких пациентов (см. раздел 5.2). Нет данных относительно детей и подростков с нарушениями функции почек.

Применение у пациентов, которым проводят гемодиализ

Недостаточно данных о безопасности и эффективности эртапенема у пациентов, которым проводят гемодиализ, чтобы дать рекомендации по дозированию. Поэтому эртапенем не следует применять у таких пациентов.

Применение при нарушении функции печени

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции печени (см. раздел 5.2).

Применение у пациентов пожилого возраста

Следует применять рекомендованную дозу лекарственного препарата Эртапенем-ТФ, за исключением случаев тяжелой формы нарушения функции почек (см. подраздел «Применение при нарушении функции почек»).

Дети

Безопасность и эффективность эртапенема у детей в возрасте до 3 месяцев не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Эртапенем-ТФ применяют внутривенно.

Лекарственный препарат Эртапенем-ТФ следует вводить в виде инфузии в течение 30 минут.

Информация о приготовлении раствора приведена в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел 6.1).
- Гиперчувствительность к какому-либо из антибиотиков группы карбапенемов.
- Тяжелая реакция гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая форма кожной реакции) к любому другому типу бета-лактамовых антибиотиков (например, пенициллины или цефалоспорины).
- Дети в возрасте до 3 месяцев.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Сообщалось о серьезных и иногда фатальных реакциях гиперчувствительности (анафилактических) у пациентов, получавших лечение бета-лактамовыми антибиотиками. Большая вероятность возникновения таких реакций у пациентов с гиперчувствительностью к различным аллергенам в анамнезе. Перед началом лечения эртапенемом следует тщательно опросить пациента относительно ранее возникавших реакций гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспорином, другим бета-лактамовым антибиотикам и другим аллергенам (см. раздел 4.3). Если возникает аллергическая реакция на эртапе-

нем (см. раздел 4.8), следует немедленно прекратить лечение. **Серьезные анафилактические реакции требуют немедленного проведения неотложного лечения.**

Суперинфекция

Длительное применение эртапенема может приводить к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов. Необходимо повторно оценивать состояние пациента. Если в ходе лечения возникает суперинфекция, следует провести соответствующее лечение.

Колит, связанный с применением антибиотиков

При применении эртапенема сообщалось о возникновении колита, связанного с применением антибиотика, и псевдомембранозного колита, тяжесть которых может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно принимать во внимание такой диагноз у пациентов с диареей, возникшей после применения антибактериальных лекарственных препаратов. Следует рассмотреть вопрос о прекращении применения лекарственного препарата Эртапенем-ТФ и назначении специфического лечения *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные препараты, подавляющие перистальтику кишечника.

Судороги

Сообщалось о судорогах во время клинических исследований у взрослых пациентов во время лечения эртапенемом (1000 мг в день) или в течение 14 последующих дней. Судороги наиболее часто наблюдались у пациентов пожилого возраста, и у пациентов с уже диагностированными нарушениями со стороны центральной нервной системы (пациенты с поражением головного мозга или судорогами) и/или нарушениями функции почек. В ходе пострегистрационных наблюдений также сообщалось о схожих случаях.

Одновременное применение с вальпроевой кислотой

Одновременное применение эртапенема и вальпроевой кислоты/натрия вальпроата не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Субоптимальная экспозиция

Исходя из имеющихся данных, нельзя исключать, что в редких случаях операционных вмешательств, длящихся более 4 часов, у пациентов, которым вводили эртапенем в субоптимальных концентрациях, может иметь место риск потенциальной неэффективности лечения. Поэтому в таких редких случаях следует соблюдать осторожность.

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит около 6,0 мЭкв (приблизительно 137 мг) натрия в 1,0 г дозы, что следует принимать во внимание при лечении пациентов, придерживающихся контролируемой натриевой диеты.

Рассмотрение вопроса о применении лекарственного препарата в отдельных группах пациентов

Опыт применения эртапенема для лечения тяжелых инфекций ограничен. В ходе клинических исследований лечения внегоспитальных пневмоний (у взрослых) у 25 % пациентов, получавших эртапенем, была тяжелая форма заболевания (определено как индекс тяжести пневмонии > III). В клиническом исследовании лечения острых гинекологических инфекций (у взрослых) у 26 % пациентов, получавших эртапенем, была тяжелая форма заболевания (температура $\geq 39^{\circ}\text{C}$ и/или бактериемия); у 10 пациентов была бактериемия. В клиническом исследовании лечения интраабдоминальных инфекций (у взрослых) у 30 % пациентов, получавших эртапенем, был генерализованный перитонит, а у 39 % – инфекции других отделов ЖКТ (за исключением аппендицита), в том числе инфекции желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, толстой кишки и желчного пузыря; было ограниченное количество пациентов, которые зарегистрированы в исследовании с показателем APACHE II ≥ 15 , а эффективность у этих пациентов не установлена.

Эффективность эртапенема в лечении внегоспитальной пневмонии, вызванной пенициллин-резистентным *Streptococcus pneumoniae*, не установлена.

Эффективность эртапенема в лечении инфекции при синдроме диабетической стопы и сопутствующем остеомиелите не установлена.

Имеется относительно небольшой опыт применения эртапенема у детей в возрасте младше 2 лет. В этой группе особое внимание следует уделять определению чувствительности инфицирующего(их) микроорганизма(ов) к эртапенему. Нет данных относительно детей в возрасте младше 3 месяцев.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия по причине ингибирования Р-гликопротеин-опосредованного клиренса или СУР-опосредованного клиренса лекарственных препаратов маловероятны (см. раздел 5.2).

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбапенемов, сообщалось о снижении уровней вальпроевой кислоты, которые могут опускаться ниже терапевтического диапазона. Снижение уровня вальпроевой кислоты может приводить к недостаточному контролю судорог, поэтому одновременное применение эртапенема и вальпроевой кислоты/натрия вальпроата не рекомендовано, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативного антибиотика или противосудорожного средства.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Надлежащие и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Исследования на животных не демонстрируют прямые или непрямые отрицательные эффекты относительно беременности, эмбрио-фетального развития, родов или постнатального развития. Однако эртапенем не следует применять в период беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможные риски для плода.

Кормление грудью

Эртапенем секретируется в грудное молоко. Поскольку существует возможность возникновения побочных реакций у ребенка, женщины не должны кормить грудью в период лечения эртапенемом.

Фертильность

Не проводились надлежащие и хорошо контролируемые исследования влияния эртапенема на фертильность у мужчин и женщин. Доклинические исследования не демонстрируют прямого или непрямого неблагоприятного влияния на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводились исследования влияния на способность управлять автотранспортом и механизмами.

Эртапенем может влиять на способность пациента управлять автотранспортом и механизмами. Пациенты должны знать, что при применении эртапенема сообщалось о возникновении головокружения и сонливости (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Общее описание профиля безопасности

Взрослые

Общее количество пациентов, получавших лечение эртапенемом, в клинических исследованиях, составляло более 2 200 человек, из которых более 2 150 пациентов получали эртапенем в дозе 1000 мг. О нежелательных реакциях (таких, что рассматривались исследователем как возможно, вероятно или точно связанные с применением лекарствен-

ного препарата) сообщалось приблизительно у 20 % пациентов, получавших лечение эртапенемом. Лечение было прекращено по причине возникновения нежелательных реакций у 1,3 % пациентов. Еще 476 пациентов получали эртапенем в виде разовой дозы 1000 мг перед оперативным вмешательством в клиническом исследовании профилактики инфекции послеоперационной раны после колоректальной хирургии.

У пациентов, получавших только эртапенем, наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях в период лечения и в последующие 14 дней после прекращения лечения: диарея (4,8 %), инфузионные осложнения со стороны вен (4,5 %) и тошнота (2,8 %).

У пациентов, получавших только эртапенем, наиболее часто сообщалось о таких патологических изменениях лабораторных показателей в период лечения и в последующие 14 дней после прекращения лечения: повышении АЛТ (4,6 %), АСТ (4,6 %), щелочной фосфатазы (3,8 %) и количества тромбоцитов (3,0 %).

Дети (в возрасте от 3 месяцев до 17 лет)

Общее количество пациентов, получавших лечение эртапенемом в клинических исследованиях, – 384. Общий профиль безопасности сопоставим с профилем у взрослых пациентов. О нежелательных реакциях (которые рассматривались исследователем как возможно, вероятно или точно связанные с применением лекарственного препарата) сообщалось приблизительно у 20,8 % пациентов, получавших лечение эртапенемом. Лечение было прекращено по причине возникновения нежелательных реакций у 0,5 % пациентов.

У пациентов, получавших только эртапенем, наиболее часто сообщалось о следующих нежелательных реакциях в период лечения и в последующие 14 дней после прекращения лечения: диарея (5,2 %), боль в месте проведения инфузии (6,1 %).

У пациентов, получавших только эртапенем, наиболее часто сообщалось о следующих патологических изменениях лабораторных показателей, возникавших в период лечения и в последующие 14 дней после прекращения лечения: снижении количества нейтрофилов (3,0 %), повышении АЛТ (2,9 %) и АСТ (2,8 %).

У пациентов, которые получали только эртапенем, сообщалось о следующих нежелательных реакциях, возникавших в период лечения и в последующие 14 дней после прекращения лечения с частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

	<i>Взрослые в возрасте 18 лет и старше</i>	<i>Дети и подростки (от 3 месяцев до 17 лет)</i>
Инфекции и инвазии	<i>Нечасто</i> – кандидоз полости рта, кандидоз, грибковая инфекция, псевдомембранозный энтероколит, вагинит. <i>Редко</i> – пневмония, дерматомикоз, инфекция послеоперационной раны, инфекция мочевыводящего тракта.	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Редко</i> – нейтропения, тромбоцитопения.	
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Редко</i> – аллергия. <i>Частота неизвестна</i> – анафилаксия, включая анафилактоидные реакции.	

	<i>Взрослые в возрасте 18 лет и старше</i>	<i>Дети и подростки (от 3 месяцев до 17 лет)</i>
Нарушения метаболизма и питания	<i>Нечасто – анорексия. Редко – гипогликемия.</i>	
Психические нарушения	<i>Нечасто – бессонница, спутанность сознания. Редко – волнение, тревожность, депрессия. Частота неизвестна – нарушения психического состояния (включая агрессивность, делирий, дезориентацию, изменения ментального статуса).</i>	<i>Частота неизвестна – нарушения психического состояния (включая агрессивность).</i>
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто – головная боль. Нечасто – головокружение, сонливость, изменение вкусовых ощущений, судороги (см. раздел 4.4). Редко – тремор, синкопе. Частота неизвестна – галлюцинации, снижение уровня сознания, нарушение походки, дискинезия, миоклонус.</i>	<i>Нечасто – головная боль. Частота неизвестна – галлюцинации.</i>
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Редко – патологические изменения склеры.</i>	
Нарушения со стороны сердца	<i>Нечасто – синусовая брадикардия. Редко – аритмия, тахикардия.</i>	
Нарушения со стороны сосудов	<i>Часто – венозное осложнение в месте инфузии, флебит/тромбофлебит. Нечасто – артериальная гипотензия. Редко – кровотечение, повышение АД.</i>	<i>Нечасто – приливы жара, артериальная гипертензия.</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Нечасто – диспноэ, ощущение дискомфорта в глотке. Редко – заложенность носа, кашель, носовое кровотечение, хрипы/сухие хрипы, свистящее дыхание.</i>	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	<i>Взрослые в возрасте 18 лет и старше</i>	<i>Дети и подростки (от 3 месяцев до 17 лет)</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Часто</i> – диарея, тошнота, рвота. <i>Нечасто</i> – запор, кислотная регургитация, сухость во рту, диспепсия, абдоминальная боль. <i>Редко</i> – дисфагия, недержание кала, пельвиоперитонит. <i>Частота неизвестна</i> – окрашивание зубов.	<i>Часто</i> – диарея. <i>Нечасто</i> – изменение цвета кала, мелена.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Редко</i> – холецистит, желтуха, нарушения со стороны печени.	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто</i> – сыпь, зуд. <i>Нечасто</i> – эритема, крапивница. <i>Редко</i> – дерматит, десквамация. <i>Частота неизвестна</i> – острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями.	<i>Часто</i> – пеленочный дерматит. <i>Нечасто</i> – эритема, сыпь, петехии.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<i>Редко</i> – спазмы мышц, боль в плечах. <i>Частота неизвестна</i> – мышечная слабость.	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Редко</i> – почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.	
Беременность, послеродовый и перинатальный период	<i>Редко</i> – аборт.	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<i>Редко</i> – кровотечение из половых органов.	
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>Нечасто</i> – кровоизлияние, слабость/усталость, лихорадка, отек/отечность, боль в грудной клетке. <i>Редко</i> – уплотнение в месте инъекции, недомогание.	<i>Часто</i> – боль в месте инфузии. <i>Нечасто</i> – жжение в месте инфузии, зуд в месте инфузии, эритема в месте инфузии, эритема в месте инъекции, ощущение тепла в месте инфузии.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	<i>Взрослые в возрасте 18 лет и старше</i>	<i>Дети и подростки (от 3 месяцев до 17 лет)</i>
Лабораторные и инструментальные данные		
Биохимический анализ крови	<p><i>Часто</i> – повышение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы.</p> <p><i>Нечасто</i> – повышение уровней общего, прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы в сыворотке крови.</p> <p><i>Редко</i> – снижение уровней бикарбоната, креатинина и калия в сыворотке крови; повышение уровней лактатдегидрогеназы, фосфатов и калия в сыворотке крови.</p>	<p><i>Часто</i> – повышение АЛТ и АСТ.</p>
Общий анализ крови	<p><i>Часто</i> – повышение числа тромбоцитов.</p> <p><i>Нечасто</i> – снижение числа лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, гемоглобина и гематокрита; повышение числа эозинофилов, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, сегментоядерных нейтрофилов и лейкоцитов.</p> <p><i>Редко</i> – снижение числа лимфоцитов; повышение числа связанных нейтрофилов, лимфоцитов, метамиелоцитов, моноцитов, миелоцитов; атипичные лимфоциты.</p>	<p><i>Часто</i> – снижение числа нейтрофилов.</p> <p><i>Нечасто</i> – повышение числа тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, снижение уровня гемоглобина.</p>
Общий анализ мочи	<p><i>Нечасто</i> – повышение содержания бактерий, лейкоцитов, эпителиальных клеток и эритроциты в моче, наличие дрожжевых грибов в моче.</p> <p><i>Редко</i> – повышение уровня уробилиногена в моче.</p>	
Прочее	<p><i>Нечасто</i> – положительный тест на токсины <i>Clostridium difficile</i>.</p>	

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза. В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь», www.rceth.by)

4.9 Передозировка

Нет специфической информации о лечении передозировки эртапенемом. Передозировка эртапенемом маловероятна. Внутривенное введение эртапенема в дозе 3 г в сутки на протяжении 8 дней взрослым здоровым добровольцам не приводило к выраженной токсичности. В клинических исследованиях у взрослых пациентов, которым вводили 3 г лекарственного препарата в сутки, не возникало клинически выраженных побочных реакций. В клинических исследованиях с участием детей применение разовой внутривенной дозы от 40 мг/кг до максимальной 2 г не сопровождалось токсическими проявлениями.

Однако, в случае передозировки, лечение лекарственным препаратом Эртапенем-ТФ следует прекратить и проводить общее поддерживающее лечение до выведения лекарственного препарата почками.

Эртапенем до определенной степени выводится при гемодиализе (см. раздел 5.2). Однако, нет информации о проведении гемодиализа с целью лечения передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные средства для системного применения. Карбапенемы.

Код АТХ J01DH03.

5.1.1. Механизм действия

Эртапенем ингибирует синтез клеточной стенки, вследствие присоединения к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ). У *Escherichia coli* более сильная аффинность к ПСБ 2 и 3.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая (ФК/ФД) взаимосвязь

Подобно другим бета-лактамам антибиотикам, в доклинических исследованиях ФК/ФД продемонстрировано, что время, когда концентрация эртапенема в плазме крови превышает минимальную ингибирующую концентрацию возбудителя, оптимально коррелирует с эффективностью.

Механизм резистентности

Согласно наблюдательским исследованиям, проводившимся в Европе, резистентность наблюдалась нечасто относительно видов, чувствительных к эртапенему. Среди резистентных штаммов, у некоторых наблюдалась резистентность к другим антибактериальным лекарственным препаратам класса карбапенемов. Эртапенем практически стабилен к гидролизу большинством классов бета-лактамаз, включая пенициллиназы, цефалоспорины, и бета-лактамазы расширенного спектра, но не к металло-бета-лактамазам.

Метициллин-резистентные стафилококки и энтерококки являются резистентными к эртапенему, по причине нечувствительности ПСБ цели; *P. aeruginosa* и другие нефермен-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тативные бактерии, как правило, являются резистентными, возможно, вследствие ограниченного проникновения и активного оттока.

Резистентность наблюдается нечасто у энтеробактерий; эртапенем обычно активен относительно энтеробактерий с бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС). Однако, резистентность может наблюдаться, когда БЛРС или другие мощные бета-лактамазы (например, AmpC типов) присутствуют одновременно с ослабленной проницаемостью, возникающей вследствие потери одного или более поринов внешней мембраны, или при активации оттока. Резистентность может также возникать вследствие комплекта-ции бета-лактамаз с выраженной карбапенем-гидролизующей активностью (например, IMP и VIM металло-бета-лактамазы или KPC-типы), хотя это наблюдается редко.

Механизм действия эртапенема отличается от механизма антибиотиков других классов, таких как хинолоны, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины. Нет перекрестной резистентности, зависимой от мишени, между эртапенемом и этими лекарственными препаратами. Однако, микроорганизмы могут демонстрировать резистентность более чем к одному классу антибактериальных лекарственных препаратов, когда механизм заключается в (или включает) непроницаемости некоторых веществ и/или реализуется за счет эффлюксной помпы.

Пограничные концентрации

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены следующие значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК), S – чувствительность, R – резистентность.

Enterobacterales: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

Streptococcus pneumoniae: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

Haemophilus influenzae: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

M. catarrhalis: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

Грам-отрицательные анаэробы: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

Грам-положительные анаэробы: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

Streptococci группы *viridans*: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов: $S \leq 0,5$ мг/л и $R > 0,5$ мг/л

(Примечание: чувствительность стафилококков к эртапенему зависит от чувствительности к метициллину, а чувствительность стрептококков групп А, В, С и G – от чувствительности к бензилпенициллину).

Лечащие врачи осведомлены, что местные пограничные значения МИК, если есть такая информация, следует принимать во внимание.

Микробиологическая чувствительность

Приобретенная резистентность может варьироваться в зависимости от географического положения и времени относительно отдельных видов бактерий, поэтому желательно располагать локальными данными относительно резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если эффективность лекарственного средства относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Представленная ниже информация дает только приблизительные данные относительно возможной чувствительности или нечувствительности микроорганизмов.

Обычно чувствительные микроорганизмы:

Грамположительные аэробы:

Метициллин-чувствительные стафилококки (включая *Staphylococcus aureus*)*

Streptococcus agalactiae *

Streptococcus pneumoniae *^а

Streptococcus pyogenes

Грамотрицательные аэробы:

Citrobacter freundii



3147Б-2024

Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli *
Haemophilus influenzae *
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae *
Moraxella catarrhalis *
Morganella morganii
Proteus mirabilis *
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

**Анаэробы:**

Микроорганизмы рода *Clostridium* (за исключением *C. difficile*) *
 Микроорганизмы рода *Eubacterium* *
 Микроорганизмы рода *Fusobacterium* *
 Микроорганизмы рода *Peptostreptococcus* *
Porphyromonas asaccharolytica *
 Микроорганизмы рода *Prevotella* *

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность:**Грамположительные аэробы:**

Метициллин-резистентные стафилококки^{bc}

Анаэробы:

Bacteroides fragilis и виды группы *B. fragilis* *

Микроорганизмы с природной резистентностью:**Грамположительные аэробы:**

Corynebacterium jeikeium
 Энтерококки, включая *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*

Грамотрицательные аэробы:

Микроорганизмы рода *Aeromonas*
 Микроорганизмы рода *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробы:

Микроорганизмы рода *Lactobacillus*

Другие:

Микроорганизмы рода *Chlamydia*
 Микроорганизмы рода *Mycoplasma*
 Микроорганизмы рода *Rickettsia*
 Микроорганизмы рода *Legionella*

* Активность удовлетворительно продемонстрирована в клинических исследованиях.

^a Эффективность лекарственного препарата Эртапенем-ТФ в лечении внегоспитальной пневмонии, вызванной пенициллин-резистентным *Streptococcus pneumoniae*, не установлена.

^b В некоторых странах частота приобретенной резистентности > 50 %.

^c Метициллин-резистентные стафилококки (включая MRSA) всегда резистентны к бета-лактамам.

Информация о клинических испытаниях**Эффективность в педиатрических испытаниях**

Эртапенем оценивали в первую очередь для детской безопасности и вторично оценивалась эффективность в рандомизированных сравнительных, многоцентровых исследованиях у пациентов от 3 месяцев до 17 лет.

Доля пациентов с благоприятными клиническими откликами на визитах после лечения в клинически модифицированной популяции (MITT) показана ниже:

Заболевание #	Возраст	Эртапенем		Цефтриаксон	
		n/m	%	n/m	%
Внегоспитальная пневмония (ВП)	От 3 до 23 месяцев	31/35	88,6	13/13	100,0
	От 2 до 12 лет	55/57	96,5	16/17	94,1
	От 13 до 17 лет	3/3	100,0	3/3	100,0
Заболевание	Возраст	Эртапенем		Тикарциллин/ клавуланат	
		n/m	%	n/m	%
Интраабдоминальные инфекции (ИАИ)	От 2 до 12 лет	28/34	82,4	7/9	77,8
	От 13 до 17 лет	15/16	93,8	4/6	66,7
Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)	От 13 до 17 лет	25/25	100,0	8/8	100,0

Включая 9 пациентов в группе эртапенема (7 ВП и 2 ИАИ), 2 пациента в группе цефтриаксона (2 ВП), и 1 пациента с ИАИ в группе тикарциллина/клавуланата с вторичной бактериемией в начале исследования.

5.2 Фармакокинетические свойства

Концентрации в плазме крови

Средние концентрации эртапенема в плазме крови после разовой 30-минутной внутривенной инфузии 1000 мг здоровым взрослым добровольцам (от 25 до 45 лет) составляли 155 мкг/мл (C_{max}) через 0,5 часа после введения дозы (окончание инфузии), 9 мкг/мл через 12 часов после введения дозы и 1 мкг/мл через 24 часа после введения дозы.

Площадь под кривой концентрации в плазме крови (AUC) эртапенема у взрослых повышается почти прямо пропорционально дозе при диапазоне доз от 0,5 до 2 г.

Не происходит кумуляции эртапенема у взрослых после многократного внутривенного введения доз в диапазоне от 0,5 до 2 г.

Средние концентрации эртапенема в плазме крови после разовой 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 15 мг/кг (до максимальной дозы 1000 мг) у пациентов в возрасте от 3 до 23 месяцев составляли 103,8 мкг/мл (C_{max}) через 0,5 часа после введения дозы (окончание инфузии), 13,5 мкг/мл через 6 часов после введения дозы и 2,5 мкг/мл через 12 часов после введения дозы.

Средние концентрации эртапенема в плазме крови после разовой 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 15 мкг/кг (до максимальной дозы 1000 мг) у пациентов в возрасте от 2 до 12 лет составляли 113,2 мкг/мл (C_{max}) через 0,5 часа после введения дозы (окончание инфузии), 12,8 мкг/мл через 6 часов после введения дозы и 3,0 мкг/мл через 12 часов после введения дозы.

Средние концентрации эртапенема в плазме крови после разовой 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 20 мг/кг (до максимальной дозы 1000 мг) у пациентов в возрасте от 13 до 17 лет составляли 170,4 мкг/мл (C_{max}) через 0,5 часа после введения дозы (окончание инфузии), 7,0 мкг/мл через 12 часов после введения дозы и 1,1 мкг/мл через 24 часа после введения дозы.

Средние концентрации эртапенема в плазме крови после разовой 30-минутной внутривенной инфузии 1000 мг у трех пациентов в возрасте от 13 до 17 лет составляли 155,9 мкг/мл (C_{max}) через 0,5 часа после введения дозы (окончание инфузии) и 6,2 мкг/мл через 12 часов после введения дозы.

Распределение

3147Б-2024

Эртапенем легко связывается с белками плазмы крови человека. У здоровых взрослых молодого возраста (от 25 до 45 лет) связывание с белками снижается при увеличении концентраций в плазме крови – от связывания приблизительно на 95 % при приближительной концентрации в плазме крови <50 мкг/мл до связывания приблизительно на 92 % при приближительной концентрации в плазме крови 155 мкг/мл (средние концентрации достигались к окончанию внутривенной инфузии дозы 1000 мг).

Объем распределения (V_{dss}) эртапенема у взрослых составляет приблизительно 8 л (0,11 л/кг), у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет – приблизительно 0,2 л/кг, и у детей в возрасте от 13 до 17 лет – приблизительно 0,16 л/кг.

Концентрации эртапенема, достигавшиеся в содержимом волдырей кожи в каждый период забора образца на третий день внутривенного введения в дозе 1000 мг 1 раз в сутки, демонстрировали соотношение AUC в содержимом волдырей кожи к AUC в плазме как 0,61.

Исследования *in vitro* показывают, что влияние эртапенема на связывание с белками плазмы крови лекарственных препаратов, которые легко связываются с белками (варфарин, этинилэстрадиол и норэтиндрон), было незначительным. Изменение в связывании составляло <12 % при максимальных концентрациях эртапенема в плазме крови после введения дозы 1000 мг. *In vitro*, пробенецид (500 мг каждые 6 часов) уменьшил фракцию связывания эртапенема в плазме крови к окончанию инфузии у людей, которым вводили внутривенно разовую дозу 1000 мг, приблизительно от 91 до 87 %. Предполагается, что эффекты такого изменения кратковременные. Маловероятно возникновение клинически значимого взаимодействия по причине вытеснения эртапенемом других лекарственных препаратов или наоборот.

Исследования *in vitro* показывают, что эртапенем не ингибирует Р-гликопротеин-опосредованный транспорт дигоксина или винбластина, и сам не является его субстратом.

Метаболизм

У здоровых молодых взрослых (от 23 до 49 лет) после внутривенной инфузии 1000 мг радиоактивно меченного эртапенема источником радиоактивности в плазме крови является эртапенем (94 %). Основным метаболитом эртапенема является производное с открытым кольцом, формирующееся при дегидропептидаза-I-опосредованном гидролизе бета-лактамного кольца.

Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показывают, что эртапенем не ингибирует метаболизм, опосредованный какой-либо из 6 основных CYP изоформ: 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 и 3A4.

Выведение

После внутривенного введения 1000 мг радиоактивно меченного эртапенема здоровым молодым взрослым (от 23 до 49 лет) приблизительно 80 % лекарственного препарата выводится с мочой и 10 % - с калом. Из 80 % выведенного с мочой лекарственного препарата приблизительно 38 % выводится в виде неизмененного эртапенема и около 37 % - в виде метаболита с открытым кольцом.

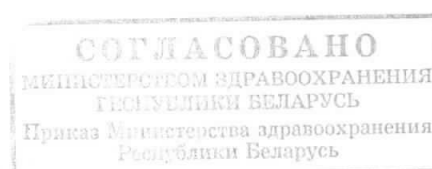
У здоровых молодых взрослых (от 18 до 49 лет) и у пациентов от 13 до 17 лет при внутривенном введении дозы 1000 мг средний период полувыведения из плазмы крови составляет 4 часа, у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет около 2,5 часов. Средние концентрации эртапенема в моче превышают 984 мкг/мл в течение 0-2 часов после введения дозы и превышают 52 мкг/мл на протяжении периода от 12 до 24 часов после введения дозы.

Отдельные группы пациентов

Пол

Концентрации эртапенема в плазме крови сопоставимы у мужчин и женщин.

Пожилой возраст



3147Б-2024

Концентрации в плазме крови после внутривенного введения эртапенема в дозе 1000 и 2000 мг несколько выше (приблизительно на 39 и 22 %, соответственно) у здоровых лиц пожилого возраста (≥ 65 лет), чем у более молодых пациентов (<65 лет). При отсутствии тяжелой формы нарушения функции почек нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.

Дети

Концентрации эртапенема в плазме крови сопоставимы у детей в возрасте от 13 до 17 лет и у взрослых после внутривенного введения в дозе 1000 мг в сутки.

После введения в дозе 20 мг/кг (до максимальной дозы 1000 мг) показатели фармакокинетики у пациентов в возрасте от 13 до 17 лет были, как правило, сопоставимы с показателями у здоровых взрослых молодого возраста. С целью оценки данных фармакокинетики, если бы все пациенты этой возрастной группы получали лекарственный препарат в дозе 1000 мг, данные фармакокинетики были подсчитаны с корректировкой на дозу 1000 мг, при условии линейности. Сравнение результатов показывает, что при введении дозы 1000 мг 1 раз в сутки эртапенем достигает сопоставимого фармакокинетического профиля у пациентов в возрасте 13-17 лет и у взрослых. Соотношения (13-17 лет/взрослые) для AUC, концентрации в конце инфузии и в средней временной точке применения составляли 0,99; 1,20 и 0,84, соответственно.

Концентрации в плазме крови в средней временной точке применения после разового внутривенного введения эртапенема в дозе 15 мг/кг у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 12 лет являются сопоставимыми с концентрациями в плазме крови в средней временной точке применения после разового внутривенного введения эртапенема в дозе 1000 мг у взрослых (см. «Концентрации в плазме крови»). Плазменный клиренс (мл/мин/кг) эртапенема у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 12 лет приблизительно в 2 раза выше по сравнению со взрослыми. При дозе 15 мг/кг показатель AUC и концентрации в плазме крови в средней временной точке применения у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 12 лет были сопоставимы с показателями у здоровых взрослых молодого возраста, получавших внутривенно эртапенем в дозе 1000 мг.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика эртапенема у пациентов с нарушением функции печени не изучена. По причине ограниченного метаболизма эртапенема в печени не ожидается, что фармакокинетика лекарственного препарата будет изменяться при нарушении функции печени. Поэтому нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции печени.

Нарушение функции почек

После разового внутривенного введения эртапенема в дозе 1000 мг взрослым, показатели AUC общего эртапенема (связанного и несвязанного) и несвязанного эртапенема аналогичны у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 60 до 90 мл/мин/1,73 м²) и у здоровых людей (в возрасте от 25 до 82 лет). Показатели AUC общего эртапенема и несвязанного эртапенема у пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 59 мл/мин/1,73 м²) повышены приблизительно в 1,5 и 1,8 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми. Показатели AUC общего эртапенема и несвязанного эртапенема у пациентов с тяжелой формой нарушения функции почек (клиренс креатинина от 5 до 30 мл/мин/1,73 м²) повышены приблизительно в 2,6 и 3,4 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми людьми. Показатели AUC общего эртапенема и несвязанного эртапенема у пациентов, которым проводят гемодиализ, повышены приблизительно в 2,9 и 6,0 раз, соответственно, между сеансами диализа, по сравнению со здоровыми людьми. После разового внутривенного введения 1000 мг непосредственно перед проведением сеанса гемодиализа, приблизительно 30 % дозы выводилось с диализатом. Нет данных относительно детей с нарушениями функции почек.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3147Б-2024

Нет соответствующих данных о безопасности и эффективности эртапенема у пациентов с нарушениями функции почек терминальной стадии и у пациентов, которым необходимо проведение гемодиализа, чтобы установить рекомендации по дозировке. Поэтому не следует применять эртапенем у этих групп пациентов.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не демонстрируют отдельного риска для людей, исходя из общепринятых исследований по безопасности, фармакологии, токсичности повторных доз, генотоксичности и токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие. Однако наблюдалось снижение количества нейтрофилов у крыс, которым вводили эртапенем в высоких дозах, что не рассматривается как значимая проблема безопасности. Длительные исследования на животных с целью оценки канцерогенного потенциала эртапенема не проводилась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид.

6.2 Несовместимость

Для восстановления или введения эртапенема нельзя использовать растворители или растворы для инфузии, содержащие декстрозу.

Поскольку исследования по совместимости не проводились, этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Неоткрытые флаконы (до восстановления)

Хранить в оригинальной упаковке (для защиты от света) при температуре не выше 25°C.

Восстановленные растворы

Разведенный раствор следует использовать немедленно. С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя. Разведенные растворы (приблизительно 20 мг/мл эртапенема) являются физически и химически стабильными на протяжении 6 часов при температуре не выше 25°C или на протяжении 24 часов при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике). Растворы следует использовать в течение 4 часов после извлечения из холодильника. Растворы лекарственного препарата Эртапенем-ТФ нельзя замораживать.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (для защиты от света) при температуре не выше 25°C.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

1000 мг эртапенема во флаконах I гидролитического класса объемом 20 мл. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми с пластмассовой откидной крышкой.

По 1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратомВзрослые и подростки с 13 до 17 лет*Восстановление*

Восстановите содержимое флакона (1000 мг лекарственного препарата Эртапенем-ТФ) с помощью 10 мл воды для инъекций или 0,9 % (9 мг/мл) раствора натрия хлорида, чтобы получить восстановленный раствор с концентрацией приблизительно 100 мг/мл. Хорошо перемешайте до полного растворения.

Разведение

Для растворителя в мешках по 50 мл: для дозы 1000 мг – немедленно перенесите содержимое флакона с восстановленным лекарственным препаратом в мешок на 50 мл, содержащий 0,9 % (9 мг/мл) раствор натрия хлорида; или

Для растворителя во флаконах по 50 мл: для дозы 1000 мг – удалите 10 мл из флакона на 50 мл, содержащего 0,9 % (9 мг/мл) раствор натрия хлорида. Перенесите содержимое флакона с восстановленным лекарственным препаратом во флакон на 50 мл, содержащий 0,9 % (9 мг/мл) раствор натрия хлорида.

Инфузия

Вводить в виде инфузии на протяжении 30 минут.

Дети (от 3 месяцев до 12 лет)*Восстановление*

Восстановите содержимое флакона (1000 мг лекарственного препарата Эртапенем-ТФ) с помощью 10 мл воды для инъекций или 0,9 % (9 мг/мл) раствора натрия хлорида, чтобы получить восстановленный раствор с концентрацией приблизительно 100 мг/мл. Хорошо перемешайте до полного растворения.

Разведение

Для растворителя в мешках: перенесите объем восстановленного раствора, эквивалентный 15 мг/кг массы тела (не превышая дозу 1000 мг/сутки), в мешок, содержащий 0,9 % (9 мг/мл) раствор натрия хлорида для получения окончательной концентрации 20 мг/мл или меньше; или

Для растворителя во флаконах: перенесите объем восстановленного раствора, эквивалентный 15 мг/кг массы тела (не превышая дозу 1000 мг/сутки), во флакон, содержащий 0,9 % (9 мг/мл) раствор натрия хлорида для получения окончательной концентрации 20 мг/мл или меньше.

Инфузия

Инфузию проводят на протяжении 30 минут.

Восстановленный раствор должен быть разведен в 9 мг/мл (0,9%) растворе натрия хлорида сразу после приготовления. С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует применять немедленно, иначе ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя. Разведенные растворы (приблизительно 20 мг/мл эртапенема) являются физически и химически стабильными на протяжении 6 часов при температуре не выше 25°C или на протяжении 24 часов при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике). Растворы следует использовать в течение 4 часов после извлечения из холодильника. Растворы лекарственного препарата Эртапенем-ТФ нельзя замораживать.

Перед введением восстановленные растворы следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. Растворы лекарственного препарата Эртапенем-ТФ имеют цвет от бесцветного до бледно-желтого. Изменения цвета в пределах этого диапазона не влияют на активность.

Срок хранения разведенного раствора см. п. 6.3.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, электронный адрес: triplepharm@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА