ЛП-№(008516)-(РГ-RU) от 20.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эртапенем Дж, 1 г, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эртапенем.

Каждый флакон содержит 1000 мг эртапенема (в виде эртапенема натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Белый или желтовато-белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Эртапенем Дж показан для лечения взрослых и детей от 3 месяцев до 18 лет.

Препарат Эртапенем Дж показан для лечения пациентов с тяжелыми и средней тяжести инфекциями, вызванными чувствительными штаммами микроорганизмов, в том числе для стартовой эмпирической антибактериальной терапии до определения бактериальных возбудителей, при нижеперечисленных инфекциях:

- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете («диабетическая» стопа).
- Внебольничная пневмония.
- Инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит.
- Острые инфекции органов малого таза, включая послеродовый эндомиометрит, септический аборт и пост-хирургические гинекологические инфекции.
- Бактериальная септицемия.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Обычная продолжительность терапии препаратом Эртапенем Дж составляет от 3 до 14 дней в зависимости от вида заболевания и вызвавшего его патогенного микроорганизма (микроорганизмов) (см. раздел 4.1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Взрослые

Обычная суточная доза препарата Эртапенем Дж для взрослых пациентов (старше 18 лет) составляет 1000 мг, кратность введения – 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Эртапенем Дж может применяться для лечения инфекций у взрослых пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин/1,73 м^2 коррекции режима дозирования не требуется.

Взрослые пациенты с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее или равен 30 мл/мин/1,73 м^2), включая тех, кто находится на гемодиализе, должны получать 500 мг в сутки.

Нет данных о применении препарата у детей с почечной недостаточностью

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Взрослым пациентам, находящимся на гемодиализе и получившим рекомендуемую суточную дозу эртапенема 500 мг в течение 6 часов перед сеансом гемодиализа, рекомендуется дополнительное введение 150 мг препарата после сеанса гемодиализа. Если эртапенем вводится за 6 часов или ранее до гемодиализа, введения дополнительной дозы не требуется. В настоящее время нет достаточных данных по рекомендации пациентам, подвергающимся перитонеальному диализу или гемофильтрации.

Нет данных о применении препарата у детей, находящихся на гемодиализе.

Если известна концентрация креатинина в сыворотке, то для расчета клиренса креатинина можно применять следующие формулы:

Мужчины: $\frac{(\text{вес в кг}) \times (140 - \text{возраст в годах})}{(72) \times \text{креатинин сыворотки (мг/100 мл)}}$

Женщины: (0,85) х (величина, рассчитанная для мужчин)

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2 подраздел «Печеночная недостаточность»).

Рекомендуемую дозу эртапенема можно вводить без учета возраста (13 лет и старше) и пола.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность эртапенема у пожилых пациентов (≥65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (<65 лет).

Дети

Пациенты в возрасте от 13 до 18 лет

Обычная суточная доза препарата Эртапенем Дж для детей в возрасте от 13 до 18 лет соответствует режиму дозирования у взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты в возрасте от 3 месяцев до 13 лет

Доза препарата Эртапенем Дж у детей в возрасте от 3 месяцев до 13 лет составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки (но не более 1000 мг в сутки).

Дети до 3 месяцев

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Эртапенем можно вводить путем внутривенной инфузии или внутримышечной инъекции. При внутривенной инфузии эртапенема длительность инфузии должна составлять 30 минут.

Внутримышечное введение эртапенема может использоваться как альтернатива внутривенной инфузии.

Инструкции по растворению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к эртапенему, к другим препаратам класса карбапенемов или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому другому антибиотику бета-лактамной группы (например, пенициллины или цефалоспорины).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Сообщалось о серьезных и летальных анафилактических реакциях у пациентов, получавших лечение бета-лактамными антибиотиками. Эти реакции более вероятны у лиц с повышенной чувствительностью к различным аллергенам в анамнезе (в частности, у лиц с гиперчувствительностью к пенициллину часто развиваются тяжелые реакции гиперчувствительности при лечении другими бета-лактамами). Перед началом лечения препаратом Эртапенем Дж следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на другие аллергены, особенно на пенициллины, цефалоспорины и другие бета-лактамы (см. раздел 4.3).

При возникновении аллергической реакции на препарат Эртапенем Дж его следует немедленно отменить. Серьезные анафилактические реакции требуют экстренного лечения.

В ходе лечения эртапенемом зарегистрированы сообщения о судорогах и других побочных реакциях со стороны центральной нервной системы (см. раздел 4.8). В ходе клинических исследований у взрослых пациентов, принимавших эртапенем (1000 мг раз в день), судороги, как связанные, так и не связанные с применением препарата, отмечались у 0,5%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациентов в течение курса терапии плюс 14 дней периода наблюдения. Эти явления наиболее часто отмечались у пожилых пациентов, у пациентов с нарушениями ЦНС (например, с поражениями головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек. Необходимо строго придерживаться рекомендуемого режима дозирования, в особенности у пациентов с известной предрасположенностью к судорожной активности. У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию. При возникновении тремора, миоклонии или судорог пациентов следует направить на неврологическое обследование и оценить необходимость уменьшения дозы эртапенема или отмены препарата.

Увеличение дозы вальпроевой кислоты или дивальпроата натрия может оказаться недостаточными для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение эртапенема и вальпроевой кислоты/дивальпроата натрия не рекомендуется. Следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемов) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия.

При необходимости применения препарата Эртапенем Дж может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел 4.5).

Длительное применение эртапенема, как и других антибиотиков, может привести к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов. Если во время лечения развилась суперинфекция, нужно принять соответствующие меры.

При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая эртапенем, возможно развитие псевдомембранозного колита, который по тяжести может варьировать от легкого до опасного для жизни. Важно рассматривать возможность такого диагноза у пациентов, поступающих с диареей после применения антибактериальных препаратов. Следует рассмотреть возможность прекращения терапии эртапенемом и назначения специфического лечения колита, вызванного *Clostridium difficile*. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

При внутримышечном введении эртапенема следует соблюдать осторожность, чтобы избежать его случайного введения в кровеносный сосуд (см. раздел 4.2).

Растворителем для внутримышечного введения препарата Эртапенем Дж является раствор лидокаина (см. инструкцию по медицинскому применению/листок-вкладыш лидокаина).

Содержание натрия

Данный препарат содержит 5,85 ммоль (134,6 мг) натрия на 1000 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При применении эртапенема с пробенецидом пробенецид конкурирует за активную канальцевую секрецию и таким образом ингибирует почечную экскрецию эртапенема. Это ведет к небольшому, но статистически значимому увеличению периода полувыведения (19%) и выраженности системного действия (25%). Коррекции режима дозирования не требуется. Одновременное применение с пробенецидом в целях увеличения периода полувыведения не рекомендуется.

Исследования *in vitro* показывают, что эртапенем не ингибирует транспорт дигоксина и винбластина, опосредованный Р-гликопротеином, и что эртапенем не является субстратом для этого транспорта. Исследования *in vitro* микросом печени человека показывают, что эртапенем не ингибирует метаболизм, опосредованный шестью основными изоферментами цитохрома Р450 (CYP) – lA2, 2C9, 2C19, 2D6, 2El и 3A4. Взаимодействие с лекарственными средствами, обусловленное ингибированием Р-гликопротеин-опосредованного выведения препаратов или CYP-опосредованного выведения препаратов, маловероятно.

Специальных клинических исследований по взаимодействию с конкретными лекарственными средствами, кроме пробенецида, не проводилось.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая эртапенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может оказаться ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные *in vitro* и результаты исследований на животных позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз, в результате которого глюкуронидный метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточного клинического опыта по применению эртапенема у беременных женщин не имеется. Эртапенем следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Лактация

Эртапенем выделяется с грудным молоком (см. раздел 5.2). Ввиду возможного неблагоприятного воздействия препарата на плод, в период лактации грудное вскармливание следует прекратить на период применения препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении эртапенема, такие как головокружение и сонливость, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции (возможно, вероятно или определенно связанные с применением препарата) были отмечены примерно у 20% пациентов, принимавших эртапенем. В связи с нежелательными реакциями эртапенем отменяли у 1,3% пациентов.

Наиболее частые нежелательные реакции, связанные с применением эртапенема при его парентеральном введении, включали диарею (4,8%), местные постинфузионные венозные осложнения (4,5%) и тошноту (2,8%).

Наиболее часто наблюдаемыми отклонениями результатов лабораторных анализов, связанными с эртапенемом были повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) (4,6%), АСТ (аспартатаминотрансферазы) (4,6%), щелочной фосфатазы (3,8%) и количества тромбоцитов (3,0%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные, полученные при применении эртапенема.

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у взрослых

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии				
	Кандидоз слизистой оболочки полости рта Кандидоз Грибковая инфекция	Пневмония Дерматомикоз Послеоперационная раневая инфекция		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Псевдомембранозный колит Вагинит	Инфекция мочевыделительной системы		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
		Нейтропения Тромбоцитопения		
Нарушения со стороны иммунной системы				
		Аллергия		Анафилаксия, включая анафилактоидные реакции
Нарушения метаболизма и питания				
	Анорексия	Гипогликемия		
Психические нарушения				
	Бессонница Спутанность сознания	Ажитация Тревожность Депрессия		Измененное психическое состояние (включая агрессивность, делирий, дезориентацию, изменение психического статуса)
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль	Головокружение Сонливость Извращение вкуса Судорожный припадок	Тремор Обморок		Угнетенность сознания Галлюцинации Дискинезия Миоклония Нарушение походки
Нарушения со стороны органа зрения				
		Нарушения со стороны склер		
Нарушения со стороны сердца				
Синусовая брадикардия		Аритмия Тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов				
Постинфузионные венозные осложнения:	Снижение артериального давления	Кровотечение		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

флебит/ тромбофлебит		Увеличение артериального давления		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
	Диспноэ Неприятные ощущения в гортани	Заложенность носа Кашель Носовое кровотечение Хрипы Затрудненное дыхание		
Желудочно-кишечные нарушения				
Диарея Тошнота Рвота	Запор Отрыжка кислым содержимым Ощущение сухости во рту Диспепсия Боль в животе	Дисфагия Недержание кала Тазовый перитонит		Окрашивание зубов
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
		Холецистит Желтуха Поражения печени		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Сыпь Зуд	Эритема Крапивница	Дерматит Шелушение Гиперчувствительный васкулит		Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
		Мышечный спазм Боль в плече		Мышечная слабость
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
		Почечная недостаточность Острая почечная недостаточность		
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния				
		Выкидыш		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				
		Генитальное кровотечение		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общие нарушения и реакции в месте введения				
	Экстравазация, слабость/ утомляемость, лихорадка, отечность, боль в груди	Уплотнение в месте введения Недомогание		
Лабораторные и инструментальные данные				
Химические показатели				
Повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы	Повышение концентрации общего, прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы	Уменьшение концентрации бикарбонатов, креатинина Уменьшение содержания калия Повышение активности лактатдегидрогеназы Увеличение содержания фосфора и калия		
Гематология				
Увеличение количества тромбоцитов	Уменьшение количества лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов Снижение гемоглобина и гематокрита Увеличение количества эозинофилов, частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени Увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и лейкоцитов	Уменьшение количества лимфоцитов Увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов Увеличение количества лимфоцитов, метамиелоцитов, моноцитов, миелоцитов, атипичных лимфоцитов		
Анализ мочи				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Увеличение количества бактерий в моче Увеличение количества лейкоцитов в моче, эпителиальных клеток в моче, эритроцитов в моче Микоурия	Повышение концентрации уробилиногена		
Другое				
	Положительная реакция на токсин *Clostridium difficile*			

Дети

Резюме профиля безопасности

Профиль эффективности и безопасности эртапенема у детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Нежелательные реакции (возможно, вероятно или определенно связанные с применением препарата) были отмечены примерно у 20,8% пациентов, принимавших эртапенем.

В связи с нежелательными реакциями эртапенем отменяли у 0,5% пациентов.

Наиболее частые нежелательные реакции, связанные с применением эртапенема при его парентеральном применении, включали диарею (5,2%) и боль в месте введения (6,1%).

Наиболее часто наблюдаемыми отклонениями результатов лабораторных анализов, связанными с эртапенемом, были уменьшение количества нейтрофилов (3,0%), повышение активности АЛТ (2,9%) и АСТ (2,8%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 2. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у детей

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Психические нарушения				
				Измененное психическое состояние (включая агрессивность)
Нарушения со стороны нервной системы				
	Головная боль			Галлюцинации
Нарушения со стороны сосудов				
	«Прилив крови»			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Увеличение артериального давления			
Желудочно-кишечные нарушения				
Диарея	Обесцвечивание кала Мелена			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Пеленочный дерматит	Эритема Сыпь Петехии			
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Боль в месте введения	Жжение в месте введения Зуд в месте введения Эритема в месте введения Ощущение тепла в месте введения			
Лабораторные и инструментальные данные				
Химические показатели				
Повышение активности АЛТ, АСТ				
Гематология				
Увеличение количества нейтрофилов	Уменьшение количества тромбоцитов, частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени Снижение гемоглобина			

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях случайное введение до 3000 мг в сутки взрослым не приводило к клинически значимым нежелательным явлениям. В клинических исследованиях у детей однократное в/в введение дозы от 40 мг/кг до максимальной дозы 2000 мг не вызывало токсических реакций.

Лечение

Специфической информации по лечению передозировки эртапенемом нет.

В случае передозировки эртапенемом его следует отменить и проводить общее поддерживающее лечение до выведения лекарства почками.

Эртапенем можно удалить из организма путем гемодиализа. Однако информации о применении гемодиализа для лечения передозировки не имеется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; карбапенемы.

Код АТХ J01DH03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эртапенем – 1-β-метилкарбапенем, бета-лактамный антибиотик длительного действия для парентерального введения, обладающий активностью в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий.

Бактерицидная активность эртапенема обусловлена ингибированием синтеза клеточной стенки и опосредована его связыванием с пенициллин-связывающими белками (ПСБ). У *Escherichia coli* он проявляет сильное сродство к ПСБ 1a, 1b, 2, 3, 4 и 5, причем предпочтительно – к ПСБ 2 и 3. Эртапенем обладает значительной устойчивостью к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гидролизу бета-лактамазами большинства классов, включая пенициллиназы, цефалоспориназы и бета-лактамазы расширенного спектра, но не металло-бета-лактамазы. Эртапенем эффективен против большинства штаммов следующих микроорганизмов *in vitro* и вызываемых ими инфекций в клинических ситуациях (см. раздел 4.1):

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу; метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к эртапенему)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

К эртапенему устойчивы многие штаммы *Enterococcus faecalis* и большинство штаммов *Enterococcus faecium*.

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу)

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Анаэробные микроорганизмы:

Bacteroides fragilis и другие виды группы *B. fragilis*

Микроорганизмы рода *Clostridium* (кроме *C. diffjicile*)

Микроорганизмы рода *Eubacterium*

Микроорганизмы рода *Peptostreptococcus*

Porphyromonas asaccharolytica

Микроорганизмы рода Pre*votella*

Нижеприведенные данные о величинах минимальных подавляющих концентраций (МПК) получены в исследованиях *in vitro*, однако их клиническая значимость неизвестна:

Эртапенем при МПК ≤ 1 мкг/мл активен против большинства (≥90%) штаммов микроорганизмов рода *Streptococcus*, включая *Streptococcus pneumoniae*; при концентрации ≤0,5 мкг/мл — против большинства (≥90%) штаммов микроорганизмов рода *Haemophilus*; при концентрации ≤2 мкг/мл — против большинства (≥90%) штаммов других аэробных и факультативных анаэробных микроорганизмов; при концентрации ≤4 мкг/мл — против большинства (≥90%) штаммов анаэробных микроорганизмов из приведенного ниже списка. Однако безопасность и эффективность эртапенема при лечении инфекций, вызванных данными микроорганизмами, в клинической практике не была подтверждена в качественных и хорошо контролируемых клинических исследованиях.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Микроорганизмы рода *Staphylococcus*, коагулазонегативные, чувствительные к метициллину (метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к эртапенему)

Streptococcus pneumoniae, пенициллин-резистентные

Streptococci viridans

К эртапенему устойчивы многие штаммы *Enterococcus faecalis* и большинство штаммов *Enterococcus faecium*.

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBLs)

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae, продуцирующие ESBLs

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Многие штаммы перечисленных выше микроорганизмов, обладающих мультирезистентностью к другим антибиотикам, например, пенициллинам, цефалоспоринам (в том числе III поколения) и аминогликозидам, чувствительны к эртапенему.

Анаэробные микроорганизмы:

Микроорганизмы рода *Fusobacterium*

Определяемые значения МПК должны быть интерпретированы в соответствии с критериями, указанными в Таблице 3.

Таблица 3.

Критерии чувствительности для эртапенема						
	Метод разведения (МПК в мкг/мл)			Дискодиффузионный метод (Диаметр зоны в мм)		
Микроорганизмы	Чувствит.	Умер.	Резист.	Чувствит.	Умер.	Резист.
Аэробы и факультативные анаэробы, кроме *Streptococcus spp.* и *Haemophilus spp.*	≤2	4	≥ 8	≥ 19	16-18	≤ 15
Streptococcus pneumoniae (только пенициллин-чувствительные, *non-meningitis* штаммы) [b]	≤ 1[c]	2	≥ 4	-	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Критерии чувствительности для эртапенема						
	Метод разведения (МПК в мкг/мл)			Дискодиффузионный метод (Диаметр зоны в мм)		
Микроорганизмы	Чувствит.	Умер.	Резист.	Чувствит.	Умер.	Резист.
Streptococcus spp. (только бета-гемолитические)[a, d]	≤ 1[c]	-	-	-	-	-
Haemophilus spp.[a]	≤ 0,5[e]	-	-	≥ 19[f]	-	-
Анаэробы	≤4[g]	8	≥ 16	-	-	-

[a] Отсутствие в настоящее время данных о резистентных штаммах не дает возможности определить любую категорию иначе как «чувствительную». Если по данным исследования МПК штаммы охарактеризованы не как чувствительные, они должны быть отправлены в лабораторию для дальнейшего исследования.

[b] *Streptococcus pneumoniae*, чувствительные к пенициллину (диаметр зоны 1 мкг оксациллинового диска ≥20 мм), могут считаться чувствительными к эртапенему. Изоляты с диаметром зоны 1 мкг оксациллинового диска ≤19 мм должны тестироваться на чувствительность к эртапенему методом определения МПК.

[c] Изоляты *Streptococcus pneumoniae*, чувствительные к пенициллину (МПК ≤0,06 мкг/мл), и *Streptococcus spp*. (кроме *S. pneumoniae*), чувствительные к пенициллину (МПК ≤0,12 мкг/мл), могут считаться чувствительными к эртапенему. Тестирование изолятов с промежуточной чувствительностью к пенициллину или пенициллин-резистентных изолятов на чувствительность к эртапенему не рекомендуется, поскольку надежные критерии интерпретации для эртапенема отсутствуют.

[d] Бета-гемолитические *Streptococcus spp*., чувствительные к пенициллину (диаметр зоны 10 ЕД пенициллинового диска ≥ 24 мм) могут считаться чувствительными к эртапенему. Изоляты с диаметром зоны 10 ЕД пенициллинового диска <24 мм должны тестироваться на чувствительность к эртапенему методом определения МПК. Критерии интерпретации пенициллинового дискодиффузионного метода не применимы для стрептококков группы *viridans*, которые не следует тестировать в отношении эртапенема.

[e] Эти стандарты интерпретации применимы к процедуре микродилюции бульона с использованием среды Haemophilus Test Medium (HTM), инокулированной суспензией чистой колонии с инкубацией на воздухе при температуре 35°C в течение 20-24 часов.

[f] Эти диаметры зон применимы к тестам с использованием дискодиффузионного метода на HTM агаре, инокулированном суспензией чистых колоний с инкубацией в 5% CO2 при 35° C в течение 16-18 часов.

[g] Эти стандарты интерпретации применимы только к дилюции агара с использованием агара Brucella с добавлением гемина, витамина K1 и 5% дефибринированной или гемолизированной крови барана, инокулированного суспензией чистой колонии, или 6-24 часовой свежей культуре в обогащенной тиогликолатом среде при инкубации в анаэробном контейнере или камере при 35-37 °C в течение 42-48 часов.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эртапенем, растворенный в 1% растворе лидокаина (без эпинефрина), хорошо абсорбируется после в/м введения в рекомендованной дозе 1000 мг. Биодоступность составляет приблизительно 92%. После в/м введения 1000 мг в день максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается приблизительно через 2 часа (T_{max}).

Распределение

Эртапенем в значительной степени связывается с белками плазмы крови человека (связь эртапенема с белками уменьшается по мере повышения его концентрации в плазме крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

примерно с 95% при концентрации в плазме крови <100 мкг/мл до 85% при концентрации в плазме крови около 300 мкг/мл).

Средние концентрации (мкг/мл) в плазме крови эртапенема после однократной 30-минутной в/в инфузии дозы 1000 мг или 2000 мг и в/м введения разовой дозы 1000 мг здоровым добровольцам представлены в Таблице 4.

Таблица 4.

Концентрация эртапенема в плазме у взрослых после введения разовой дозы									
Доза – Способ введения	Средние концентрации в плазме (мкг/мл)								
	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	18 ч	24 ч
1000 мг - в/в*	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1000 мг - в/м	33	53	67	57	40	27	13	4	2
2000 мг - в/в*	283	202	145	86	58	36	16	5	2
* в/в инфузия проводилась при постоянной скорости в течение 30 минут.									

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» эртапенема в плазме крови (AUC) у взрослых пациентов увеличивается почти прямо пропорционально дозе в диапазоне доз от 500 мг до 2000 мг.

Кумуляции эртапенема у взрослых пациентов после многократного в/в введения в диапазоне доз от 500 мг до 2000 мг в день или в/м введения по 1000 мг в день не наблюдается.

Средние концентрации (мкг/мл) в плазме эртапенема у детей представлены в Таблице 5.

Таблица 5.

Концентрация эртапенема в плазме у детей после внутривенного введения разовой дозы*								
Возраст/доза	Средние концентрации в плазме (мкг/мл)							
	0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	24 ч
3-23 месяца								
(15 мг/кг) **	103,8	57,3	43,6	23,7	13,5	8,2	2,5	-
(20 мг/кг) **	126,8	87,6	58,7	28,4	-	12,0	3,4	0,4
(40 мг/кг) ***	199,1	144,1	95,7	58,0	-	20,2	7,7	0,6
2-12 лет								
(15 мг/кг) **	113,2	63,9	42,1	21,9	12,8	7,6	3,0	-
(20 мг/кг) **	147,6	97,6	63,2	34,5	-	12,3	4,9	0,5
(40 мг/кг) ***	241,7	152,7	96,3	55,6	-	18,8	7,2	0,6
13-17 лет								
(20 мг/кг) **	170,4	98,3	67,8	40,4	-	16,0	7,0	1,1
(1000 мг)	155,9	110,9	74,8	-	24,0	-	6,2	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(40 мг/кг) ***	255,0	188,7	127,9	76,2	–	31,0	15,3	2,1

* - в/в инфузия проводилась при постоянной скорости в течение 30 минут.

** - до максимальной дозы 1000 мг/сутки

*** - до максимальной дозы 2000 мг/сутки

Объем распределения эртапенема у взрослых пациентов – около 8 литров (0,11 л/кг), у детей в возрасте от 3 месяцев до 13 лет – 0,2 л/кг и около 0,16 л/кг у детей в возрасте 13-17 лет.

Концентрация эртапенема в грудном молоке у пяти кормящих женщин, определяемая ежедневно в случайных временных точках последовательно в течение 5 дней после последнего в/в введения дозы 1000 мг, составляла в последний день лечения (через 5-14 дней после родов) <0,38 мкг/мл. К 5-му дню после прекращения лечения концентрация эртапенема у 4 женщин была ниже предела обнаружения, а у 1 женщины обнаруживались следовые количества (<0,13 мкг/мл).

Эртапенем не подавляет транспорт дигоксина и винбластина, опосредованный Р-гликопротеином, и сам не является субстратом этого транспорта (см. раздел 4.5).

Биотрансформация

После в/в инфузии 1000 мг эртапенема с изотопной меткой источником радиоактивности в плазме является в основном (94%) эртапенем. Основной метаболит эртапенема представляет собой производное с незамкнутым кольцом, образующееся при гидролизе бета-лактамного кольца.

Исследования *in vitro* микросом печени человека показывают, что эртапенем не ингибирует метаболизм, опосредованный шестью основными изоферментами цитохрома Р450 (CYP) – lA2, 2C9, 2C19, 2D6, 2El и 3A4 (см. раздел 4.5).

Элиминация

Эртапенем выводится главным образом почками. Среднее время полувыведения в плазме крови у здоровых молодых добровольцев и детей в возрасте 13-17 лет составляет около 4 часов, у детей в возрасте от 3 месяцев до 13 лет – около 2,5 часов. После в/в введения 1000 мг эртапенема с изотопной меткой здоровым молодым добровольцам около 80% препарата выводится почками, а 10% — через кишечник. Из 80% эртапенема, определяемого в моче, около 38% выделяется в виде неизмененного препарата, а около 37% - в виде метаболита с незамкнутым β-лактамным кольцом.

У здоровых молодых добровольцев, получивших в/в дозу 1000 мг, средняя концентрация эртапенема в моче в течение 0-2 часов после введения этой дозы превышает 984 мкг/мл, а в течение 12-24 часов после введения этой дозы превышает 52 мкг/мл.

Особые группы пациентов

Пол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Концентрация эртапенема в плазме у мужчин и женщин сопоставима.

Лица пожилого возраста

Концентрация эртапенема в плазме после в/в введения дозы 1000 мг и 2000 мг у пожилых пациентов (≥65 лет) немного выше (приблизительно на 39% и 22% соответственно), чем у более молодых (<65 лет). Коррекции дозы для пожилых пациентов не требуется.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика эртапенема у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. В связи с небольшой интенсивностью метаболизма препарата в печени можно ожидать, что нарушение ее функции не должно влиять на фармакокинетику эртапенема. Коррекции режима дозирования у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Почечная недостаточность

После однократного в/в введения 1000 мг эртапенема AUC у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина Cl_{cr} 60-90 мл/мин/1,73 м^2) не отличается от таковой у здоровых добровольцев (в возрасте от 25 до 82 лет).

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (Cl_{cr} 31-59 мл/мин/1,73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl_{cr} 5-30 мл/мин/1,73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 2,6 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (Cl_{cr} мл/мин/1,73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 2,9 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

После однократного в/в введения разовой дозы 1000 мг эртапенема непосредственно перед сеансом гемодиализа около 30% введенной дозы определяется в диализате.

Данные о применении препарата у детей с почечной недостаточностью отсутствуют. Пациентам с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью рекомендуется проводить коррекцию режима дозирования (см. раздел 4.2).

Дети

После внутривенного введения препарата в дозе 1000 мг/сут концентрация эртапенема в плазме крови у детей 13-17 лет и взрослых пациентов сопоставима.

После назначения препарата в дозе 20 мг/кг (до максимальной дозы 1000 мг) значения фармакокинетических параметров у пациентов в возрасте 13-17 лет в целом были сравнимы с таковыми у здоровых молодых добровольцев. Трое из шести пациентов 13-17 лет получали дозу менее 1000 мг. Для оценки фармакокинетических критериев у всех пациентов данной группы полученные показатели были рассчитаны с учетом того, что все пациенты получали дозу препарата 1000 мг, с допущением линейной зависимости. Результаты сравнения показывают, что фармакокинетический профиль у пациентов 13-17 лет, получавших эртапенем в дозе 1000 мг/сут, был сопоставим с таковым у взрослых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациентов. Соотношения (пациенты 13-17 лет / взрослые пациенты) для значений AUC, концентрации в конце введения инфузии и концентрации в середине интервала дозирования составили 0,99, 1,20 и 0,84 соответственно.

Концентрации в плазме крови в середине интервала дозирования после однократного внутривенного введения эртапенема в дозе 15 мг/кг у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 13 лет сравнимы с данными концентрациями в середине интервала дозирования после внутривенного введения препарата в дозе г/сут у взрослых. Клиренс эртапенема из плазмы крови (мл/мин/кг) у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 13 лет был приблизительно в 2 раза больше в сравнении с таковым у взрослых пациентов. При введении дозы 15 мг/кг значения AUC у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 13 лет были сравнимы с данными значениями у молодых здоровых добровольцев, принимавших эртапенем внутривенно в дозе 1000 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат

Натрия гидроксид

6.2 Несовместимость

Не использовать растворители, содержащие декстрозу (α-D-глюкозу).

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Хранение приготовленного раствора

Для внутривенной инфузии

Раствор для инфузий, приготовленный путем немедленного разведения в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций (см. раздел 6.6), можно хранить при комнатной температуре (25 ºС) и использовать в течение 6 часов или хранить в течение 24 часов в холодильнике (5 ºС) и использовать в течение 4 часов после извлечения из холодильника.

Для внутримышечной инъекции

Раствор для в/м инъекций должен быть использован в течение 1 часа после приготовления.

Растворы препарата Эртапенем Дж нельзя замораживать.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 ºС.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 г эртапенема во флакон прозрачного стекла первого гидролитического класса (USP тип I), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку; по 5 флаконов на пластиковый поддон, по 1 поддону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Для стационаров: по 1,0 г эртапенема во флакон прозрачного стекла первого гидролитического класса (USP тип I), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка.

По 25, 50 и 100 флаконов вместе с соответствующим количеством листков-вкладышей в коробку картонную.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Не смешивать и не вводить с другими лекарственными средствами.

Инструкции по приготовлению растворов

Пациенты в возрасте 13 лет и старше

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Перед введением препарат Эртапенем Дж необходимо растворить, а затем развести.

1. Растворите содержимое флакона, содержащего 1 г препарата Эртапенем Дж путем добавления 10 мл одного из следующих растворителей: вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или бактериостатическая вода для инъекций.

2. Хорошо встряхните флакон до полного растворения препарата и сразу же добавьте раствор из флакона в подготовленные 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий.

3. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 часов после растворения препарата Эртапенем Дж.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Перед введением препарат Эртапенем Дж необходимо растворить.

1. Растворите содержимое флакона, содержащего 1 г препарата Эртапенем Дж, в 3,2 мл 1% или 2% раствора лидокаина для инъекций (без эпинефрина). Хорошо встряхните флакон для растворения содержимого.

2. Сразу же наберите в шприц содержимое флакона и введите его глубоко внутримышечно в крупный мышечный массив (например, в ягодичные мышцы или латеральные мышцы бедра).

3. Приготовленный раствор для в/м введения должен быть использован в течение 1 часа после приготовления.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Примечание: приготовленный раствор для в/м инъекций не должен использоваться для в/в инфузий.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 13 лет

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Перед введением препарат Эртапенем Дж необходимо растворить, а затем развести.

1. Растворите содержимое флакона, содержащего 1 г препарата Эртапенем Дж, путем добавления 10 мл одного из следующих растворителей: вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или бактериостатическая вода для инъекций.
2. Хорошо встряхните флакон до полного растворения препарата и сразу же наберите объем раствора, эквивалентный 15 мг/кг веса (но не более 1 г в сутки) и разбавьте в 0,9% растворе натрия хлорида для инфузий до концентрации 20 мг/мл или менее.
3. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 часов после растворения препарата Эртапенем Дж.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Перед введением препарат Эртапенем Дж необходимо растворить.

1. Растворите содержимое флакона, содержащего 1 г препарата Эртапенем Дж, в 3,2 мл 1% или 2% раствора лидокаина для инъекций (без эпинефрина). Хорошо встряхните флакон для растворения содержимого.
2. Сразу же отберите объем, эквивалентный 15 мг/кг тела (но не более 1 г в сутки) и введите его глубоко внутримышечно в крупный мышечный массив (например, в ягодичные мышцы или латеральные мышцы бедра).
3. Приготовленный раствор для в/м введения должен быть использован в течение 1 часа после приготовления.

Примечание: приготовленный раствор для в/м инъекций не должен использоваться для в/в инфузий.

Лекарственные препараты для парентерального введения перед использованием нужно подвергать визуальному осмотру для выявления взвешенных частиц или изменений окраски. Цвет растворов препарата Эртапенем Дж варьируется от бесцветного до бледно-желтого (изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим», Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 77
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

Адрес электронной почты: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим», Россия

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

Адрес электронной почты: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эртапенем Дж доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.