

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эртапенем-АЛВИЛС, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий.

Эртапенем-АЛВИЛС, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эртапенем.

Эртапенем-АЛВИЛС, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий

Каждый флакон содержит 500 мг эртапенема (в виде эртапенема натрия).

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

Эртапенем-АЛВИЛС, 1 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий

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

Порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий

Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Эртапенем-АЛВИЛС показан для лечения взрослых и детей от 3 месяцев и старше.

Препарат Эртапенем-АЛВИЛС 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 мочевыводительной системы, включая пиелонефрит.
- Острые инфекции органов малого таза, включая послеродовый эндомиометрит, септический аборт и постхирургические гинекологические инфекции.
- Бактериальная септицемия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Взрослые

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Эртапенем может применяться для лечения инфекций у взрослых пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с клиренсом креатинина (КК) более 30 мл/мин/1,73 м² коррекции режима дозирования не требуется.

Взрослые пациенты с выраженной почечной недостаточностью (КК менее или равен 30 мл/мин/1,73 м²), 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 КК 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: $(0,85) \times (\text{величина, рассчитанная для мужчин})$

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2 пункт «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-АЛВИЛС для пациентов в возрасте от 13 до 18 лет соответствует режиму дозирования у взрослых.

Пациенты в возрасте от 3 месяцев до 13 лет

Доза препарата Эртапенем-АЛВИЛС у пациентов 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 младше 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.

При наличии клинических показаний допустим переход на последующую адекватную пероральную антимикробную терапию в случае клинического улучшения. При внутримышечном введении препарата Эртапенем-АЛВИЛС следует соблюдать осторожность, чтобы избежать его случайного введения в кровеносный сосуд.

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 гиперчувствительностью 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-АЛВИЛС 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-АЛВИЛС 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 (ЦНС) (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 % 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-АЛВИЛС 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.

Растворителем для внутримышечного введения препарата Эртапенем-АЛВИЛС является раствор лидокаина (см. инструкцию по медицинскому применению лидокаина).

Вспомогательные вещества

Препарат Эртапенем-АЛВИЛС содержит около 2,98 ммоль (или 68,5 мг) натрия на 500 мг и около 5,96 ммоль (или 137 мг) на 1000 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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 P450 (CYP) - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Взаимодействие с лекарственными

средствами, обусловленное ингибированием Р-гликопротеин-опосредованного выведения препаратов или СYP-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. Препарат Эртапенем-АЛВИЛС 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 ребенка, в период лактации грудное вскармливание следует прекратить на период применения препарата.

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 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у взрослых

Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>			
	кандидоз слизистой оболочки полости рта	пневмония	
	кандидоз	дерматомикоз	
	грибковая инфекция	послеоперационная раневая инфекция	
	псевдомембранозный колит	инфекция мочевыделительной системы	
	вагинит		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			

		нейтропения	
		тромбоцитопения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
		аллергия	анафилаксия, включая анафилактоидные реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
	анорексия	гипогликемия	
<i>Психические нарушения</i>			
	бессонница	ажитация	измененное психическое состояние (включая агрессивность, делирий, дезориентацию, изменение психического статуса)
	спутанность сознания	тревожность	
		депрессия	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
головная боль	головокружение	тремор	угнетенность сознания
	сонливость	обморок	галлюцинации
	извращение вкуса		дискинезия
	судорожный припадок		миоклония
			нарушение походки
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
		нарушения	со

		стороны склер	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
синусовая брадикардия		аритмия	
		тахикардия	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
постинфузионные венозные осложнения: флебит/ тромбофлебит	снижение артериального давления	кровотечение	
		увеличение артериального давления	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	диспноэ	заложенность носа	
	неприятные ощущения в гортани	кашель	
		носовое кровотечение	
		хрипы	
		затрудненное дыхание	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
диарея	запор	дисфагия	окрашивание зубов
тошнота	отрыжка кислым содержимым	недержание кала	
рвота	ощущение сухости во рту	тазовый перитонит	
	диспепсия		
	боль в животе		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
		холецистит	

		желтуха	
		поражения печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
сыпь	эритема	дерматит	острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП)
зуд	крапивница	шелушение	лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
		гиперчувствительный васкулит	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
		мышечный спазм	мышечная слабость
		боль в плече	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
		почечная недостаточность	
		острая почечная недостаточность	
<i>Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния</i>			
		выкидыш	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			
		генитальное кровотечение	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>			
	экстравазация	уплотнение в месте введения	
	слабость/ утомляемость	недомогание	
	лихорадка		
	отечность		

	боль в груди		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
<i>Химические показатели</i>			
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	
<i>Гематология</i>			
увеличение количества тромбоцитов	уменьшение количества лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов	уменьшение количества лимфоцитов	
	снижение гемоглобина и гематокрита	увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов	
	увеличение количества эозинофилов, частичного тромбопластинового	увеличение количества лимфоцитов, метамиелоцитов, моноцитов,	

	времени протромбинового времени	и миелоцитов, атипичных лимфоцитов	
	увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и лейкоцитов		
<i>Анализ мочи</i>			
	увеличение количества бактерий в моче	повышение концентрации уробилиногена	
	увеличение количества лейкоцитов в моче, эпителиальных клеток в моче, эритроцитов в моче		
	микоурия		
<i>Другое</i>			
	положительная реакция на токсин <i>Clostridium difficile</i>		

Резюме профиля безопасности

Дети

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	Частота неизвестна
<i>Психические нарушения</i>		
		измененное психическое состояние (включая агрессивность)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
	головная боль	галлюцинации
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
	«прилив крови»	
	увеличение артериального давления	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
диарея	обесцвечивание кала	
	мелена	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
пеленочный дерматит	эритема	
	сыпь	
	петехии	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
боль в месте введения	жжение в месте введения	
	зуд в месте введения	
	эритема в месте введения	
	ощущение тепла в месте введения	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
<i>Химические показатели</i>		
повышение активности АЛТ, АСТ		
<i>Гематология</i>		
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 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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 внутривенное 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-лактамы антибактериальные средства; карбапенемы.

Код АТХ: J01DH03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эртапенем - 1-β-метилкарбапенем, бета-лактамы 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 гидролизу бета-лактамазами большинства классов, включая пенициллиназы, цефалоспорины 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. difficile*)

Микроорганизмы рода *Eubacterium*

Микроорганизмы рода *Peptostreptococcus*

Porphyromonas asaccharolytica

Микроорганизмы рода *Prevotella*

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 $\leq 0,5$ 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.

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, цефалоспорином (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						
Микроорганизмы	Метод разведения (МПК в мкг/мл)			Дискодиффузионный метод (Диаметр зоны в мм)		
	Чувствит.	Умер.	Резист.	Чувствит.	Умер.	Резист.
Аэробы и факультативные анаэробы, кроме <i>Streptococcus spp.</i> и <i>Haemophilus spp.</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16-18	≤ 15
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (только пенициллин-чувствительные, non-meningitis штаммы) ^b	$\leq 1^c$	2	≥ 4	-	-	-
<i>Streptococcus spp.</i> (только бета-гемолитические) ^{a,d}	$\leq 1^c$	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus spp.</i> ^a	$\leq 0,5^e$	-	-	$\geq 19^f$	-	-
Анаэробы	$\leq 4^g$	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 $\leq 0,06$ мкг/мл), и *Streptococcus spp.* (кроме *S. pneumoniae*), чувствительные к пенициллину (МПК

$\leq 0,12$ 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 микродилуции бульона с использованием среды Haemophilus Test Medium (НТМ), инокулированной суспензией чистой колонии с инкубацией на воздухе при температуре 35 °С в течение 20-24 часов.

^f Эти диаметры зон применимы к тестам с использованием дискодиффузионного метода на НТМ агаре, инокулированной суспензией чистых колоний с инкубацией в 5 % CO₂ при 35 °С в течение 16-18 часов.

^g Эти стандарты интерпретации применимы только к дилуции агара с использованием агара Brucella с добавлением гемина, витамина К1 и 5 % дефибринированной или гемолизированной крови барана, инокулированной суспензией чистой колонии, или 6-24 часовой свежей культуре в обогащенной тиогликолатом среде при инкубации в анаэробном контейнере или камере при 35-37 °С в течение 42-48 часов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эртапенем, растворенный в 1 % растворе лидокаина (без эпинефрина), хорошо абсорбируется после внутримышечного введения в рекомендованной дозе 1000 мг. Биодоступность составляет приблизительно 92 %. После внутримышечного 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 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 внутривенной инфузии дозы 1000 мг или 2000 мг и внутримышечного 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 – внутривенно*	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1000 мг - внутримышечно	33	53	67	57	40	27	13	4	2
2000 мг - внутривенно*	283	202	145	86	58	36	16	5	2
* внутривенная 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 внутривенного введения в диапазоне доз от 500 мг до 2000 мг в день или внутримышечного 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	-
(40 мг/кг)***	255,0	188,7	127,9	76,2	-	31,0	15,3	2,1
* - внутривенная 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 внутривенного 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 внутривенной 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 (СYP) - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 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 внутривенного 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 внутривенную 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.

Пол

Концентрация эртапенема в плазме у мужчин и женщин сопоставима.

Лица пожилого возраста

Концентрация эртапенема в плазме после внутривенного 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 внутривенного введения 1000 мг эртапенема AUC у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК 60-90 мл/мин/1,73 м²) не отличается от таковой у здоровых добровольцев (в возрасте от 25 до 82 лет).

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 31-59 мл/мин/1,73 м²) AUC увеличена приблизительно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 5-30 мл/мин/1,73 м²) AUC увеличена приблизительно в 2,6 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин/1,73 м²) AUC увеличена приблизительно в 2,9 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

После однократного внутривенного 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 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

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

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 г (в пересчете на эртапенем) во флаконы из бесцветного стекла 1-го или 3-го

гидролитического класса объемом 10 мл или во флаконы из бесцветного стекла 3-го гидролитического класса объемом 20 мл.

По 1 г (в пересчете на эртапенем) во флаконы из бесцветного стекла 3-го гидролитического класса объемом 20 мл.

Флаконы укупоривают пробками резиновыми медицинскими из бромбутилкаучука. Пробки обкатывают колпачками алюминиевыми или комбинированными (материал колпачка – алюминий, материал крышки – полипропилен). На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 или 5 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. 10 флаконов вместе с картонным вкладышем для фиксации и листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Инструкции по приготовлению растворов

Пациенты в возрасте 13 лет и старше

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Перед введением препарат Эртапенем-АЛВИЛС необходимо растворить, а затем развести.

1. Растворите содержимое 1000 мг (500 мг) флакона препарата Эртапенем-АЛВИЛС путем добавления 10 мл (5 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-АЛВИЛС.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Перед введением препарат Эртапенем-АЛВИЛС необходимо растворить.

1. Растворите содержимое флакона, содержащего 1000 мг (500 мг) препарата Эртапенем-АЛВИЛС, в 3,2 мл (1,6 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 внутримышечного введения должен быть использован в течение 1 часа после приготовления.

Примечание: приготовленный раствор для внутримышечных инъекций не должен использоваться для внутривенных инфузий.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 13 лет

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Перед введением препарат Эртапенем-АЛВИЛС необходимо растворить, а затем развести.

1. Растворите содержимое 1000 мг (500 мг) флакона препарата Эртапенем-АЛВИЛС путем добавления 10 мл (5 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-АЛВИЛС.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Перед введением препарат Эртапенем-АЛВИЛС необходимо растворить.

1. Растворите содержимое флакона, содержащего 1000 мг (500 мг) препарата Эртапенем-АЛВИЛС, в 3,2 мл (1,6 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 1000 мг в сутки) и введите его глубоко внутримышечно в крупный мышечный массив (например, в ягодичные мышцы или латеральные мышцы бедра).
3. Приготовленный раствор для внутримышечного введения должен быть использован в течение 1 часа после приготовления.

Примечание: приготовленный раствор для внутримышечных инъекций не должен использоваться для внутривенных инфузий.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АЛВИЛС»

Адрес: 109316, г. Москва, Остаповский проезд, д.5/1, стр. 1, этаж 6, офис №650

Тел./факс +7 (495) 775 71 61

E-mail: pharmacovigilance@alvils.ru, pv@alvils.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛВИЛС»

Адрес: 109316, г. Москва, Остаповский проезд, д. 5/1, стр. 1, этаж 6, офис №650

Тел./факс +7 (495) 775 71 61

E-mail: pharmacovigilance@alvils.ru, pv@alvils.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эртапенем-АЛВИЛС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.