

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

Эртам-АФ, 1 г, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эртапенем.

Каждый флакон содержит 1 г (1000 мг) эртапенема (в виде натриевой соли).

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий.

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

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

Препарат Эртам-АФ показан для лечения взрослых и детей от 3 месяцев и старше.

Препарат Эртам-АФ 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 мягких тканей, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете («диабетическая» стопа);
- внебольничная пневмония;
- инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит;
- острые инфекции органов малого таза, включая послеродовый эндометрит, септический аборт и послеоперационные гинекологические инфекции;
- бактериальная септицемия.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Эртам-АФ может применяться для лечения инфекций у взрослых пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин/1,73 м² коррекции режима дозирования не требуется.

Взрослые пациенты с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 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 препарата Эртам-АФ 500 мг в течение 6 часов перед сеансом гемодиализа, рекомендуется дополнительное введение 150 мг препарата Эртам-АФ после сеанса гемодиализа. Если препарат Эртам-АФ 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 Эртам-АФ 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: $(0,85) \times$ (величина, рассчитанная для мужчин)

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Рекомендуемую дозу препарата Эртам-АФ можно вводить без учета возраста (13 лет и старше) и пола.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Эртам-АФ 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 Эртам-АФ 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 Эртам-АФ 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

Препарат Эртам-АФ можно вводить путем внутривенной инфузии или внутримышечной инъекции.

При внутривенной инфузии препарата Эртам-АФ длительность инфузии должна составлять 30 минут.

Внутримышечное введение препарата Эртам-АФ 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 Эртам-АФ следует соблюдать осторожность, чтобы избежать его случайного введения в кровеносный сосуд.

Инструкции по растворению 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-лактамами 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 Эртам-АФ 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 Эртам-АФ 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 препарат эртапенем (1000 мг 1 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 препарата Эртам-АФ или отмены препарата.

Увеличение дозы вальпроевой кислоты или вальпроата натрия может оказаться недостаточным для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение эртапенема и вальпроевой кислоты/вальпроата натрия не рекомендуется (см. раздел 4.5). Следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемов) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или вальпроатом натрия.

При необходимости применения препарата Эртам-АФ может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел 4.5).

Длительное применение препарата Эртам-АФ, 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 (см. раздел 4.8). Следует рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Эртам-АФ и назначения специфического лечения колита, вызванного *Clostridium difficile*. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Содержание натрия

Данный препарат содержит 4,4 моль (или 102 мг) натрия на флакон (доза 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 полу выведения (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 (СYP) — 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Взаимодействие с лекарственными средствами, обусловленное ингибированием Р-гликопротеин-

опосредованного выведения препаратов или СУР-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 вальпроатом 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 4.8).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточного клинического опыта по применению препарата у беременных женщин не имеется. Препарат Эртам-АФ 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 Эртам-АФ на грудного ребенка, грудное вскармливание следует прекратить на период применения препарата Эртам-АФ.

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 явления (возможно, вероятно или определенно связанные с применением препарата) были отмечены примерно у 20 % пациентов, принимавших эртапенем. В связи с нежелательными явлениями эртапенем отменяли у 1,3% пациентов. Наиболее частые нежелательные явления, 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 применением эртапенема, были повышение

активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (4,6 %), аспаргатаминотрансферазы (АСТ) (4.6 %), щелочной фосфатазы (3.8 %) и количества тромбоцитов (3,0 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные, полученные при применении эртапенема.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 2. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у взрослых

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	нечасто	кандидоз слизистой оболочки полости рта кандидоз грибковая инфекция псевдомембранозный колит вагинит
	редко	пневмония дерматомикоз послеоперационная раневая инфекция инфекция мочевыделительной системы
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	редко	нейтропения тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	аллергия
	частота неизвестна	анафилаксия, включая анафилактоидные реакции
Нарушения метаболизма и питания	нечасто	анорексия
	редко	гипогликемия
Психические нарушения	нечасто	бессонница спутанность сознания
	редко	ажитация тревожность депрессия
	частота неизвестна	измененное психическое состояние (включая агрессивность, делирий, дезориентацию, изменение психического статуса)
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	головокружение сонливость извращение вкуса судорожный припадок
		тремор обморок
	частота неизвестна	угнетенность сознания галлюцинации дискинезия миоклония нарушение походки

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны органа зрения	редко	нарушения со стороны склер
Нарушения со стороны сердца	часто	синусовая брадикардия
	редко	аритмия тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	часто	постинфузионные венозные осложнения: флебит/тромбофлебит
	нечасто	снижение артериального давления
	редко	кровотечение повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	диспноэ неприятные ощущения в гортани
	редко	заложенность носа кашель носовое кровотечение хрипы затрудненное дыхание
Желудочно-кишечные нарушения	часто	диарея тошнота рвота
	нечасто	запор отрыжка кислым содержимым ощущение сухости во рту диспепсия боль в животе
	редко	дисфагия недержание кала тазовый перитонит
	частота неизвестна	окрашивание зубов
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	редко	холецистит желтуха поражение печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	сыпь зуд
	нечасто	эритема крапивница
	редко	дерматит шелушение гиперчувствительный васкулит
	частота неизвестна	острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	редко	мышечный спазм боль в плече
	частота неизвестна	мышечная слабость

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	редко	почечная недостаточность острая почечная недостаточность
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	редко	выкидыш
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	редко	генитальное кровотечение
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	экстравазация слабость/утомляемость лихорадка отечность боль в груди
	редко	уплотнение в месте введения недомогание
Лабораторные и инструментальные данные Химические показатели	часто	повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы
	нечасто	повышение концентрации общего, прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы
	редко	уменьшение концентрации бикарбонатов, креатинина уменьшение содержания калия повышение активности лактатдегидрогеназы увеличение содержания фосфора и калия
Лабораторные и инструментальные данные Гематология	часто	увеличение количества тромбоцитов
	нечасто	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
	редко	уменьшение количества лимфоцитов увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов увеличение количества лимфоцитов, метамиелоцитов, моноцитов, миелоцитов, атипичных лимфоцитов
Лабораторные и инструментальные данные Анализ мочи	нечасто	увеличение количества бактерий в моче увеличение количества лейкоцитов в моче, эпителиальных клеток в моче, эритроцитов в моче микоурия
	редко	повышение концентрации уробилиногена
Лабораторные и инструментальные данные Другое	нечасто	положительная реакция на токсин <i>Clostridium difficile</i>

Дети

Резюме профиля безопасности

Профиль эффективности и безопасности препарата Эртам-АФ у детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Нежелательные явления (возможно, вероятно или определенно связанные с применением препарата) были отмечены примерно у 20,8 % пациентов, принимавших эртапенем. В связи с нежелательными явлениями эртапенем отменяли у 0,5 % пациентов.

Наиболее частые нежелательные явления, 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 применением эртапенема, 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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Психические нарушения	частота неизвестна	измененное психическое состояние (включая агрессивность)
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головная боль
	частота неизвестна	галлюцинации
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	«приливы крови» увеличение артериального давления
Желудочно-кишечные нарушения	часто	диарея
	нечасто	обесцвечивание кала мелена
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	пеленочный дерматит
	нечасто	эритема сыпь петехии
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	боль в месте введения
	нечасто	жжение в месте введения зуд в месте введения эритема в месте введения ощущение тепла в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные Химические показатели	часто	повышение активности АЛТ и АСТ
Лабораторные и инструментальные данные Гематология	часто	уменьшение количества нейтрофилов
	нечасто	увеличение количества тромбоцитов, частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени снижение гемоглобина

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных нежелательных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту

необходимо обратиться к лечащему врачу. 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/>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве

Здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: +996 (312) 21 92 78
Электронная почта: dloimt@pharm.kg
Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg/>

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 препаратом Эртам-АФ нет. В случае передозировки препаратом Эртам-АФ его следует отменить и проводить общее поддерживающее лечение до выведения лекарства почками.

Препарат Эртам-АФ 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

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 5.

Таблица 5

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, nonmeningitis штаммы) ^b	$\leq 1^c$	2	≥ 4	—	—	—
<i>Streptococcus spp.</i> (только бета-гемолитические) ^{a, d}	$\leq 1^c$	—	—	—	—	—
<i>Haemophilus spp.</i> ^a	$\leq 0,5^c$	—	—	$\geq 19^f$	—	—
Анаэробы	$\leq 0,5^g$	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 микродиффузии 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, инокулированном суспензией чистых колоний с инкубацией в 5 % CO₂ при 35 °С в течение 16-18 часов.

^g Эти стандарты интерпретации применимы только к диффузии 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 °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 в/м введения разовой дозы 1000 мг здоровым добровольцам представлены в Таблице 6.

Таблица 6. 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	63	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 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 7.

Таблица 7. 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 (15 мг/кг) **	170,4	98,3	67,8	40,4	–	16,0	7,0	1,1
(1000 мг/кг)	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 P450 (CYP)—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 1 000 мг эртапенема с изотопной меткой здоровым молодым добровольцам около 80 % препарата Эртап-АФ 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 эртапенема 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 (клиренс креатинина (КК) Cl_{cr} 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 (Cl_{cr} 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 (Cl_{cr} 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 (Cl_{cr} <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 эртапенема 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 эртапенема 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 эртапенема в дозе 1000 мг/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 (для коррекции pH)

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)

3 года.

Приготовленный раствор для внутривенной инфузии необходимо использовать немедленно после разведения.

Приготовленный раствор для внутримышечного введения должен быть использован в течение 1 часа после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке/ флаконы в коробке).

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 г действующего вещества (эртапенема) во флаконы вместимостью 20 мл из бесцветного стекла марки НС-1, НС-3 или 1-го гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука или бромбутиловыми пробками для лиофильной сушки, обжатые алюминиевыми или алюминиево-пластиковыми колпачками типа «flip-off».

1 флакон с препаратом и листком-вкладышем помещают в индивидуальную пачку из картона.

10 флаконов с препаратом и листком-вкладышем помещают в коробку из картона.

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

Приготовленный раствор для внутримышечных инъекций не должен использоваться для внутривенных инфузий.

Не смешивать и не вводить с другими лекарственными средствами.

Пациенты в возрасте 13 лет и старше

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Перед введением препарат Эртам-АФ необходимо растворить, а затем развести.

1. Растворите содержимое 1000 мг флакона препарата Эртам-АФ 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 Эртам-АФ 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 Эртам-АФ.

4. Условия хранения препарата для внутривенной инфузии описаны в разделе 6.3.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Перед введением препарат Эртам-АФ необходимо растворить.

1. Растворите содержимое флакона, содержащего 1000 мг препарата Эртам-АФ 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 внутримышечного введения должен быть использован в течение 1 часа после приготовления.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 13 лет

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Перед введением препарат Эртам-АФ необходимо растворить, а затем развести.

1. Растворите содержимое 1000 мг флакона препарата Эртам-АФ 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 Эртам-АФ и сразу же наберите объем раствора, эквивалентный 15 мг/кг веса (но не более 1000 мг в сутки), и разбавьте в 0,9 % растворе натрия хлорида для инфузий до концентрации 20 мг/мл или менее.

3. Приготовленный раствор препарата Эртам-АФ необходимо использовать немедленно после разведения.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

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

Перед введением препарат Эртам-АФ необходимо растворить.

1. Растворите содержимое флакона 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 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.

Лекарственные препараты для парентерального введения перед использованием нужно подвергать визуальному осмотру для выявления взвешенных частиц или изменений окраски. Цвет восстановленного раствора препарата Эртам-АФ — от бесцветного до слабо-желтого.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «АлФарма»

127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино, ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541R4

Тел.: +7(495) 744-30-00 (многоканальный)

e-mail: info@al-farma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АГЕНТСТВО ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ «ФАРМКОМПЛАЕНС»

Тел.: +7 495 142 24 87

Моб.: +7 901 369 45 95

Адрес: 117186, г. Москва, ул. Нагорная, д. 15-8, пом. I, оф. 61

Адрес электронной почты: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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