

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА
(ERTAPENEM-VISTA)

Склад:

діюча речовина: ертапенем;

1 флакон містить ертапенему натрію еквівалентно ертапенему 1 г;

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Карбапенеми. Код АТХ J01D H03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Ертапенем пригнічує синтез бактеріальної клітинної стінки через зв'язування ертапенему з пеніцилінзв'язуючими білками (ПЗБ). В *Escherichia coli* він має сильніший ступінь зв'язування з ПЗБ 2 та 3.

Механізм резистентності.

У штамів, які вважаються чутливими до ертапенему, резистентність нечасто відмічалася під час спостережних досліджень в Європі. У деяких із резистентних штамів спостерігалася резистентність до інших антибактеріальних препаратів класу карбапенемів. Ертапенем стійкий до гідролізу більшістю класами бета-лактамаз, включаючи пеніцилінази, цефалоспоринази і бета-лактамази розширеного спектра, але не метало-бета-лактамази.

Стафілококи та ентерококи, стійкі до метициліну, є резистентними до ертапенему внаслідок нечутливості цільових ПЗБ; *P. aeruginosa* та інші неферментуючі бактерії зазвичай резистентні, ймовірно внаслідок обмеженого проникнення та активного відтоку з клітини.

Резистентність збудників, які належать до родини *Enterobacteriaceae*, зустрічається рідко, та ертапенем є зазвичай активним проти бета-лактамаз розширеного спектра. Однак резистентність може спостерігатися, якщо наявні бета-лактамази розширеного спектра або інші потужні бета-лактамази (наприклад типу AmpC) проявляють знижену проникність внаслідок втрати одного чи більше зовнішніх мембранних білків або мають активний відтік. Резистентність може також проявлятися внаслідок набуття бета-лактамазами значної карбапенемгідролізуючої активності (зокрема, метало-бета-лактамазами типу IMP та VIM або типу KPC), але це рідке явище.

Механізм дії ертапенему відрізняється від механізму дії інших класів антибіотиків, а саме: хінолінів, аміноглікозидів, макролідів та тетрациклінів. Цільова перехресна резистентність між ертапенемом і цими речовинами відсутня. Однак мікроорганізми можуть проявляти резистентність більш ніж до одного класу антибактеріальних препаратів, якщо механізм проявляє або включає можливість непроникності для деяких сполук та/або ефлюксного насоса.

Граничні точки.

Граничні точки мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), встановлені Європейським комітетом з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST), є такими:

- *Enterobacterales*: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л;
- *Streptococcus pneumoniae*: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л;
- *Haemophilus influenzae*: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л;

- *M. catarrhalis*: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л;
- анаеробні грамнегативні мікроорганізми: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л;
- анаеробні грампозитивні мікроорганізми: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л;
- стрептококи групи *Viridans*: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л;
- граничні точки, що не пов'язані із жодним штамом: чутливі $\leq 0,5$ мг/л та резистентні $> 0,5$ мг/л.

Примітка: чутливість стафілококів до ертапенему визначається на основі чутливості до метициліну, а чутливість до стрептококів груп А, В, С і G — на основі чутливості до бензилпеніциліну.

Також слід зважати на місцеві граничні точки МІК у разі наявності таких. Чутливість мікроорганізмів.

Поширеність набутої резистентності окремих видів може варіювати з часом і залежно від географічного регіону, і тому є дуже корисною інформація про структуру місцевої резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Локалізовані спалахи інфекцій, спричинені мікроорганізмами, резистентними до карбапенемів, були описані в Європейському Союзі. Нижче наведено приблизні показники чутливості мікроорганізмів до ертапенему.

Помірно чутливі штами.

Анаеробні грампозитивні мікроорганізми: стафілококи, стійкі до метициліну (включаючи *Staphylococcus aureus*)*, *Streptococcus agalactiae**, *Streptococcus pneumoniae**†, *Streptococcus pyogenes*.

Анаеробні грамнегативні мікроорганізми: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae**, *Moraxella catarrhalis**, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Анаеробні мікроорганізми: штами *Clostridium* (окрім *C. Difficile*)*, штами *Eubacterium**, штами *Fusobacterium**, штами *Peptostreptococcus**, *Porphyromonas asaccharolytica**, штами *Prevotella**.

Штами, які можуть набувати резистентності

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: стафілококи, стійкі до метициліну⁺⁺.

Анаеробні мікроорганізми: *Bacteroides fragilis* та інші види групи *B. fragilis**.

Організми, що мають природну резистентність

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Corynebacterium jeikeium*, ентерококи, включаючи *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: штами *Aeromonas*, штами *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаеробні мікроорганізми: штами *Lactobacillus*.

Інші: штами *Chlamydia*, штами *Mycoplasma*, штами *Rickettsia*, штами *Legionella*.

* У ході клінічних досліджень спостерігалася задовільна активність.

† Ефективність ертапенему для лікування негоспітальної пневмонії, спричиненої стійкими до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*, не встановлена.

+ Частота набутої резистентності > 50 %.

Стафілококи, стійкі до метициліну (включаючи MRSA), завжди стійкі до бета-лактамів.

Інформація, отримана в ході клінічних досліджень.

Дослідження ефективності в педіатричній практиці.

У ході рандомізованих порівняльних багатоцентрових досліджень за участю пацієнтів віком від 3 місяців до 17 років в першу чергу оцінювалася безпека, а потім ефективність застосування ертапенему в педіатричній практиці.

Співвідношення пацієнтів, у яких відмічався позитивний клінічний ефект після закінчення лікування, і пацієнтів, які продовжили лікування, представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Тип захворювання [†]	Вікова група	Ертапенем		Цефтріаксон	
		n/m	%	n/m	%
Негоспітальна пневмонія (НГП)	Від 3 до 23 місяців	31/35	88,6	13/13	100,0
	Від 2 до 12 років	55/57	96,5	16/17	94,1
	Від 13 до 17 років	3/3	100,0	3/3	100,0
Тип захворювання	Вікова група	Ертапенем		Тикарцилін/клавуланат	
		n/m	%	n/m	%
Інтраабдомінальні інфекції (IAI)	Від 2 до 12 років	28/34	82,4	7/9	77,8
	Від 13 до 17 років	15/16	93,8	4/6	66,7
Гострі інфекції таза (ГІТ)	Від 13 до 17 років	25/25	100,0	8/8	100,0

[†] 9 пацієнтів у групі ертапенему (7 пацієнтів з НГП та 2 пацієнти з IAI), 2 пацієнти в групі цефтріаксону (2 пацієнти з НГП) та 1 пацієнт з IAI в групі тикарциліну/клавуланату мали вторинну бактеріємію під час включення в дослідження.

n/m — кількість пацієнтів з позитивним результатом оцінювання стану / кількість пацієнтів, стан яких оцінювали протягом візиту після лікування.

Фармакокінетика.

Концентрації в плазмі крові.

Середні концентрації ертапенему в плазмі крові після проведення одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 1 г здоровим молодим дорослим добровольцям (віком від 25 до 45 років) становили 155 мкг/мл ($C_{\max}$) через 0,5 години після введення дози (наприкінці інфузії), 9 мкг/мл через 12 годин після введення дози та 1 мкг/мл через 24 години після введення дози.

Площа під фармакокінетичною кривою залежності концентрації ертапенему в плазмі крові від часу (AUC) у дорослих збільшується майже прямо пропорційно дозі в діапазоні доз від 0,5 г до 2 г.

Кумуляції ертапенему в дорослих пацієнтів після багаторазового внутрішньовенного введення в діапазоні доз від 0,5 г до 2 г на добу не спостерігається.

Середні концентрації ертапенему в плазмі крові після проведення одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 15 мг/кг (до максимальної дози 1 г) пацієнтам віком від 3 до 23 місяців становили 103,8 мкг/мл ($C_{\max}$) через 0,5 години після введення дози (наприкінці інфузії), 13,5 мкг/мл через 6 годин після введення дози та 2,5 мкг/мл через 12 годин після введення дози.

Середні концентрації ертапенему в плазмі крові після проведення одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 15 мг/кг (до максимальної дози 1 г) пацієнтам віком від 2 до 12 років становили 113,2 мкг/мл ($C_{\max}$) через 0,5 години після введення дози (наприкінці інфузії), 12,8 мкг/мл через 6 годин після введення дози та 3 мкг/мл через 12 годин після введення дози.

Середні концентрації ертапенему в плазмі крові після проведення одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 20 мг/кг (до максимальної дози 1 г) пацієнтам віком від 13 до 17 років становили 170,4 мкг/мл ($C_{\max}$) через 0,5 години після введення дози (наприкінці інфузії), 7 мкг/мл через 12 годин після введення дози та 1,1 мкг/мл через 24 години після введення дози.

Середні концентрації ертапенему в плазмі крові після проведення одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 1 г у трьох пацієнтів віком від 13 до 17 років становили 155,9 мкг/мл ($C_{\max}$) через 0,5 години після введення дози (наприкінці інфузії) та 6,2 мкг/мл через 12 годин після введення дози.

Розподіл.

Ертапенем активно зв'язується з білками плазми крові людини. У здорових молодих дорослих добровольців (віком від 25 до 45 років) зв'язування ертапенему з білками плазми крові зменшується, тоді як концентрація в плазмі крові збільшується від приблизно 95 % зв'язування при приблизній концентрації в плазмі крові < 50 мкг/мл до приблизно 92 % зв'язування при приблизній концентрації в плазмі крові 155 мкг/мл (з досягненням середньої концентрації наприкінці інфузії після внутрішньовенного введення дози 1 г).

Об'єм розподілу (V_{dss}) ертапенему у дорослих становить приблизно 8 літрів (0,11 л/кг), приблизно 0,2 л/кг ертапенему — у дітей віком від 3 місяців до 12 років та приблизно 0,16 л/кг ертапенему — у дітей віком від 13 до 17 років.

Концентрації ертапенему у вмісті шкірного пухиря у дорослих пацієнтів у кожному місці відбору проби на третій день внутрішньовенного введення в дозі 1 г на добу вказують, що відношення AUC у вмісті шкірного пухиря до AUC у плазмі крові становить 0,61. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що вплив ертапенему на зв'язування з білками плазми крові лікарських засобів, що мають високий ступінь зв'язування з білками (варфарин, етинілестрадіол та норетиндрон), дуже незначний. Зміна зв'язування становить < 12 % при максимальній концентрації ертапенему в плазмі крові після введення дози 1 г. *In vivo* введення пробенециду (500 мг кожні 6 годин) знижувало зв'язану частку ертапенему у плазмі крові наприкінці інфузії від приблизно 91 % до приблизно 87 % у пацієнтів, яким проводили одноразову внутрішньовенну інфузію в дозі 1 г. Вважається, що вплив цієї зміни є тимчасовим. Клінічно значуща взаємодія внаслідок заміщення ертапенемом іншого лікарського засобу або заміщення іншим лікарським засобом ертапенему є малоймовірною. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що ертапенем не пригнічує транспорт дигоксину та вінбластину, опосередкований Р-глікопротеїном, і сам не є субстратом цього транспорту.

Метаболізм.

У здорових молодих дорослих добровольців (віком від 23 до 49 років) після внутрішньовенної інфузії радіомаркованого ертапенему в дозі 1 г радіоактивність плазми крові складається переважно з ертапенему (94 %). Основним метаболітом ертапенему є похідна з відкритим кільцем, сформована при гідролізі бета-лактамного кільця під дією дегідропептидази-I.

Дослідження *in vitro* на мікосомах печінки людини вказують, що ертапенем не пригнічує метаболізм, медіатором якого є будь-яка з шести головних ізоформ цитохромів: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4.

Виведення.

Після внутрішньовенної інфузії радіомаркованого ертапенему в дозі 1 г здоровим молодим дорослим добровольцям (віком від 23 до 49 років) приблизно 80 % виводиться із сечею та 10 % — із калом. З 80 %, які виводяться із сечею, приблизно 38 % виводиться у вигляді незміненого препарату, а приблизно 37 % — як метаболіт з відкритим кільцем. У здорових молодих дорослих добровольців (віком від 18 до 49 років) та пацієнтів віком від 13 до 17 років, яким проводили внутрішньовенну інфузію в дозі 1 г, середній період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 4 години. Середній період напіввиведення з плазми крові у дітей віком від 3 місяців до 12 років становить приблизно 2,5 години. Середня концентрація ертапенему у сечі протягом 0–2 годин після введення цієї дози перевищує 984 мкг/мл, а протягом 12–24 годин після введення цієї дози перевищує 52 мкг/мл.

Особливі групи пацієнтів.

Стать. Концентрація в плазмі крові ертапенему однакова у чоловіків і жінок.

Пацієнти літнього віку. Концентрація в плазмі крові після внутрішньовенної інфузії ертапенему в дозах 1 г та 2 г незначно вища (відповідно приблизно на 39 % та 22 %) у здорових добровольців літнього віку (≥ 65 років) порівняно з такою у пацієнтів трохи молодшого віку (< 65 років). За умови відсутності тяжкої ниркової недостатності корекція дози для літніх пацієнтів не потрібна.

Діти. Концентрація в плазмі крові ертапенему порівнянна у дітей віком від 13 до 17 років і дорослих після внутрішньовенного введення разової дози 1 г.

Після введення дози 20 мг/кг (до максимальної дози 1 г) значення фармакокінетичних параметрів у пацієнтів віком від 13 до 17 років були загалом порівнянні з такими у здорових молодих дорослих добровольців.

Для оцінки фармакокінетичних даних при введенні всім пацієнтам цієї вікової групи дози 1 г фармакокінетичні дані розраховувалися з коригуванням дози 1 г та припущенням лінійності. Порівнюючи результати, можна зробити висновок, що введення дози ертапенему 1 г один раз на добу сприяє досягненню фармакокінетичного профілю у пацієнтів віком від 13 до 17 років порівняно з тим, що спостерігається у дорослих пацієнтів. Співвідношення площі під кривою (пацієнти віком від 13 до 17 років і дорослі), концентрація наприкінці інфузії і концентрація всередині інтервалу дозування становили відповідно 0,99, 1,20 та 0,84.

Концентрації в плазмі крові всередині інтервалу дозування після внутрішньовенного введення разової дози ертапенему 15 мг/кг пацієнтам віком від 3 місяців до 12 років порівнянні з концентраціями в плазмі крові всередині інтервалу дозування після внутрішньовенного введення разової дози 1 г дорослим пацієнтам (див. «Концентрації в плазмі крові» вище). Плазмовий кліренс (мл/хв/кг) ертапенему у пацієнтів віком від 3 місяців до 12 років приблизно удвічі більший, ніж у дорослих. Після введення дози 15 мг/кг величина площі під кривою та концентрація в плазмі крові всередині інтервалу дозування у пацієнтів віком від 3 місяців до 12 років були порівнянні з такими у молодих здорових дорослих добровольців, які отримували дозу ертапенему 1 г внутрішньовенно.

Печінкова недостатність. Фармакокінетика ертапенему у пацієнтів з печінковою недостатністю не встановлена. У зв'язку з невеликою інтенсивністю метаболізму препарату в печінці можна очікувати, що порушення її функції не повинно впливати на фармакокінетику ертапенему. Тому корекція режиму дозування для хворих з печінковою недостатністю не потрібна.

Ниркова недостатність. Після внутрішньовенного введення разової дози ертапенему 1 г дорослим AUC загального ертапенему (зв'язаного та незв'язаного) і незв'язаного ертапенему однакові у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (Cl_{cr} 60–90 мл/хв/1,73 м²) і здорових добровольців (віком від 25 до 82 років). AUC загального ертапенему та незв'язаного ертапенему збільшуються у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (Cl_{cr} 31–59 мл/хв/1,73 м²) приблизно в 1,5 та 1,8 раза відповідно порівняно з таким у здорових добровольців. AUC загального ертапенему та незв'язаного ертапенему збільшуються у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (Cl_{cr} 5–30 мл/хв/1,73 м²) приблизно в 2,6 та 3,4 раза відповідно порівняно з таким у здорових добровольців. AUC загального ертапенему та незв'язаного ертапенему збільшуються у пацієнтів, які потребують гемодіалізу, приблизно в 2,9 та 6 разів відповідно між сеансами діалізу порівняно з таким у здорових добровольців. Після внутрішньовенного введення разової дози ертапенему 1 г безпосередньо перед сеансом гемодіалізу приблизно 30 % уведеної дози визначається в діалізаті. Дані щодо застосування препарату дітям з нирковою недостатністю відсутні. Немає достатніх даних про безпеку й ефективність ертапенему для пацієнтів з розвинутою стадією ниркової недостатності та пацієнтів, які потребують гемодіалізу, щоб розробити рекомендації з дозування. Тому ертапенем не слід застосовувати цим пацієнтам.

Клінічні характеристики.

Показання.**Лікування.**

Інфекції, спричинені чутливими штамми мікроорганізмів:

- ускладнені інтраабдомінальні інфекції;
- негоспітальна пневмонія;
- гострі гінекологічні інфекції;
- ускладнені інфекції шкіри та шкірних структур, включаючи інфекції нижніх кінцівок при діабеті («діабетична» стопа);
- ускладнені інфекції сечового тракту, включаючи пієлонефрит;
- бактеріальна септицемія.

Профілактика.

Ертапенем показаний дорослим для профілактики хірургічних інфекцій, спричинених елективним колоректальним хірургічним втручанням.

Протипоказання.

Встановлена раніше гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу або до інших препаратів цього ж класу. Тяжкі реакції гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамних препаратів (наприклад до пеніцилінів або цефалоспоринів).

При використанні лідокаїну гідрохлориду як розчинника лікарський засіб ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА, що вводиться внутрішньом'язово, протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до місцевих анестетиків амідного типу та пацієнтам з тяжким шоком або блокадою серця.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, зумовлена пригніченням кліренсу препаратів, медіатором якого є Р-глікопротеїн або СYP, малоімовірна.

Повідомлялося про зниження рівнів вальпроєвої кислоти нижче терапевтичного при одночасному застосуванні карбапенемів і вальпроєвої кислоти. Зниження рівнів вальпроєвої кислоти збільшує ризик судом, тому одночасне застосування ертапенему і вальпроєвої кислоти / дивалпроексу натрію не рекомендується і слід розглянути необхідність альтернативної антибактеріальної або протисудомної терапії.

Особливості застосування.**Гіперчутливість.**

Повідомлялося про серйозні та інколи летальні реакції гіперчутливості (анафілактичні) у пацієнтів, які отримували лікування бета-лактамами. Ці реакції більш імовірні у пацієнтів з реакцією на множинні алергени в анамнезі. Повідомлялося про хворих з гіперчутливістю до пеніциліну, в яких виникали тяжкі реакції гіперчутливості при лікуванні іншими бета-лактамами. Перед початком лікування ертапенемом потрібно ретельно опитати пацієнта про попередні реакції гіперчутливості на пеніциліни, цефалоспорини, інші бета-лактами, інші алергени (див. розділ «Протипоказання»). Якщо виникла алергічна реакція на ертапенем, слід негайно відмінити цей препарат (див. розділ «Побічні реакції»). Серйозні анафілактичні реакції потребують невідкладного лікування.

Суперінфекція.

Тривале застосування ертапенему може спричинити надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. Важлива повторна оцінка стану хворого. Якщо під час лікування розвинулась суперінфекція, потрібно вжити відповідних заходів.

Антибіотикасоційований коліт.

Повідомлялося про антибіотикасоційований коліт та псевдомембранозний коліт, ступінь якого може коливатися від легкого до небезпечного для життя, при застосуванні ертапенему. Тому важливо розглядати можливість такого діагнозу у пацієнтів з діареєю після введення антибактеріальних препаратів. Слід розглянути можливість припинення

терапії лікарським засобом та призначення необхідного лікування інфекції, спричиненої *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику. Судоми.

Під час клінічного дослідження повідомлялося про судоми у дорослих пацієнтів, які застосовували ертапенем (1 г один раз на добу), протягом терапії або 14-денного періоду подальшого спостереження. Судоми відзначалися переважно у пацієнтів літнього віку і пацієнтів з порушенням центральної нервової системи (ЦНС) в анамнезі (наприклад, з ураженням головного мозку чи судомами в анамнезі) та/або порушенням функції нирок. Аналогічні ефекти спостерігалися під час постмаркетингового застосування.

Одночасне застосування з вальпроєвою кислотою.

Не рекомендується одночасне застосування ертапенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Субоптимальна експозиція.

Враховуючи наявні дані, не можна виключати той факт, що іноді під час хірургічних утручань, тривалість яких перевищує 4 години, пацієнти можуть отримувати ертапенем у концентраціях, недостатніх для лікувальної дії, і отже мають ризик неефективного лікування. Тому в таких випадках слід дотримуватися обережності.

Рекомендації щодо застосування особливим групам пацієнтів.

Досвід застосування ертапенему для лікування тяжких інфекцій обмежений. Під час клінічних досліджень щодо лікування негоспітальної пневмонії за участю дорослих добровольців у 25 % пацієнтів, які підлягали оцінюванню та які застосовували ертапенем, ступінь захворювання був тяжкий (визначений як ступінь тяжкості пневмонії > III). Під час клінічних досліджень щодо лікування гострих гінекологічних інфекцій за участю дорослих добровольців у 26 % пацієнтів, які підлягали оцінюванню та які застосовували ертапенем, ступінь захворювання був тяжкий (визначений як підвищення температури до рівня $\geq 39^{\circ}\text{C}$ та/або бактеріємія); 10 пацієнтів мали бактеріємію. Серед пацієнтів, які підлягали оцінюванню під час клінічних досліджень щодо лікування інтраабдомінальних інфекцій за участю дорослих добровольців, 30 % пацієнтів мали генералізований перитоніт і 39 % пацієнтів мали інфекції, які поширювалися не лише на апендикс, а й на шлунок, дванадцятипалу кишку, тонкий кишечник, товстий кишечник та жовчний міхур. Кількість пацієнтів, які підлягали оцінюванню і які були включені у дослідження із показником ≥ 15 за шкалою APACHE II, була обмеженою, тому ефективність терапії у цих пацієнтів не встановлена.

Ефективність ертапенему для лікування негоспітальної пневмонії, спричиненої стійкими до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*, встановлена не була. Ефективність ертапенему для лікування інфекцій нижніх кінцівок при діабеті з наявним остеомієлітом встановлена не була.

Досвід застосування ертапенему дітям віком до 2 років відносно невеликий. Слід дотримуватися особливої обережності при визначенні чутливості мікроорганізму, що спричинив інфекцію, до ертапенему у цій віковій групі. Інформація щодо застосування ертапенему дітям віком до 3 місяців відсутня.

При внутрішньом'язовому введенні лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА необхідно бути обережним, щоб запобігти випадковому введенню препарату у кровоносну судину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При використанні лідокаїну гідрохлориду як розчинника потрібно враховувати інформацію з безпеки лідокаїну гідрохлориду.

Енцефалопатія.

Повідомлялося про енцефалопатію при застосуванні ертапенему (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є підозра на енцефалопатію, спричинену ертапенемом (наприклад, міоклонія, судоми, зміна психічного стану, пригнічений рівень свідомості), слід розглянути питання про припинення прийому ертапенему. Пацієнти з нирковою недостатністю мають

більш високий ризик розвитку енцефалопатії, спричиненої ертапенемом, що може продовжити терміни лікування.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить 137 мг натрію на дозу 1 г. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування лікарського засобу вагітним жінкам не проводилося. Дослідження на тваринах не вказують на наявність прямого або опосередкованого несприятливого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Однак ертапенем слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо потенційна користь від застосування препарату перевищує можливий ризик для плода.

Годування груддю.

Ертапенем проникає в грудне молоко. Через можливі побічні реакції у немовлят матерям, які застосовують ертапенем, слід утримуватися від годування грудьми.

Фертильність.

Адекватних та добре контрольованих досліджень щодо визначення впливу ертапенему на фертильність у чоловіків і жінок проведено не було. Результати доклінічних досліджень не свідчать про наявність прямого або опосередкованого несприятливого впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилися.

Проте при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується дотримуватися особливої обережності, враховуючи можливість розвитку небажаних реакцій з боку нервової системи (запаморочення, сонливість).

Спосіб застосування та дози.

Для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

Лікування інфекції.

Звичайна доза лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА для дорослих і дітей віком від 13 років становить 1 г один раз на добу у вигляді внутрішньовенної ін'єкції.

Звичайна доза лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА для дітей віком від 3 місяців до 12 років становить 15 мг/кг маси тіла двічі на добу (не можна перевищувати дозу 1 г на добу) у вигляді внутрішньовенної інфузії.

ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії або внутрішньом'язової ін'єкції. При внутрішньовенній інфузії ертапенем слід вводити протягом 30 хвилин.

Внутрішньом'язове введення лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА можна застосовувати як альтернативу внутрішньовенному введенню.

Звичайна тривалість лікування препаратом ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА становить від 3 до 14 днів, але залежить від типу інфекції і збудників. При наявності клінічних показань допустимий перехід на подальшу адекватну пероральну антимікробну терапію, якщо спостерігається клінічне поліпшення.

Профілактика.

Для профілактики хірургічних інфекцій, спричинених елективним колоректальним хірургічним втручанням, рекомендоване одноразове внутрішньовенне введення 1 г ертапенему за 1 годину до хірургічного втручання.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА можна застосовувати для лікування інфекцій у дорослих пацієнтів з нирковою недостатністю легкого чи помірного ступеня. Пацієнтам із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв/1,73 м² корекція дози не потрібна. Немає достатніх даних про безпеку та ефективність ертапенему для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, щоб надати рекомендації з дозування. Тому ертапенем не слід застосовувати цим пацієнтам. Немає даних щодо дітей з нирковою недостатністю.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі.

Немає достатніх даних про безпеку та ефективність ертапенему для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, щоб надати рекомендації з дозування. Тому ертапенем не слід застосовувати цим пацієнтам.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Корекція дози не потрібна пацієнтам з порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку.

Слід приймати рекомендовану дозу ертапенему, окрім випадків тяжкої ниркової недостатності.

ВКАЗІВКИ ЩОДО ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ.

Приготування розчину ертапенему для внутрішньовенного введення дорослим і дітям віком від 13 років

НЕ ЗМІШУВАТИ І НЕ ВВОДИТИ РАЗОМ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ. НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ РОЗЧИННИКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ДЕКСТРОЗУ.

Перед введенням ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА потрібно ресуспендувати (відновити), а потім розвести.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА, в 10 мл одного з таких розчинників: вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій або бактеріостатична вода для ін'єкцій.
2. Для розчинення добре потрусити і відразу перенести ресуспендований вміст флакона в 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій.
3. Препарат придатний до застосування протягом 6 годин після ресуспендування. Тривалість інфузії — 30 хвилин.

Приготування розчину лікарського засобу ертапенему для внутрішньом'язового введення дорослим і дітям віком від 13 років.

Перед введенням ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА необхідно ресуспендувати.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА шляхом додавання 3,2 мл 1 % або 2 % розчину лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій (без епінефрину). Добре потрусити флакон для розчинення вмісту.
2. Одразу ж набрати вміст флакона в шприц і ввести його шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у великий м'яз (наприклад сідничний м'яз або бокову частину стегна).
3. Ресуспендований розчин для внутрішньом'язової ін'єкції необхідно використати протягом 1 години після приготування.

Примітка. Цей ресуспендований розчин не можна вводити внутрішньовенно.

Приготування розчину ертапенему для внутрішньовенного введення дітям віком від 3 місяців до 12 років.

НЕ ЗМІШУВАТИ І НЕ ВВОДИТИ РАЗОМ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ. НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ РОЗЧИННИКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ДЕКСТРОЗУ.

Перед введенням ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА потрібно ресуспендувати, а потім розвести.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА, в 10 мл одного з таких розчинників: вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин натрію хлориду або бактеріостатична вода для ін'єкцій.

2. Добре потрусити для розчинення і одразу набрати об'єм з розрахунку 15 мг/кг маси тіла (не перевищувати дози 1 г на добу), розчинити в 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій до кінцевої концентрації 20 мг/мл або менше.
3. Препарат придатний до застосування протягом 6 годин після ресуспендування. Тривалість інфузії — 30 хвилин.

Приготування розчину ертапенему для внутрішньом'язового введення пацієнтам віком від 3 місяців до 12 років.

Перед введенням ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА необхідно ресуспендувати.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА, шляхом додавання 3,2 мл 1 % або 2 % розчину лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій (без епінефрину). Добре потрусити флакон для розчинення вмісту.
2. Одразу ж набрати вміст флакона в шприц із розрахунку 15 мг/кг маси тіла (не перевищувати дози 1 г на добу) і ввести його шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у великий м'яз (наприклад сідничний м'яз або бокову частину стегна).
3. Ресуспендований розчин для внутрішньом'язової ін'єкції необхідно використати протягом 1 години після приготування.

Примітка. Цей ресуспендований розчин не можна вводити внутрішньовенно.

Стабільність ресуспендованих розчинів та розчинів для ін'єкцій.

Ресуспендований розчин, щойно розведений в 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, можна зберігати при кімнатній температурі (25 °C) і використовувати протягом 6 годин або зберігати протягом 24 годин у холодильнику (2–8 °C) і використовувати протягом 4 годин після виймання з холодильника. Не заморожувати.

Ресуспендований розчин для внутрішньом'язової ін'єкції необхідно використати протягом 1 години після приготування.

Розчин лікарського засобу ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА не слід заморожувати.

Спостерігалася сумісність ертапенему з розчинами для внутрішньовенного застосування, які містять гепарин натрій та хлорид калію.

Лікарські засоби для парентерального введення перед застосуванням завжди потрібно візуально оглядати для виявлення сторонніх часток або зміни забарвлення, якщо розчин і флакон дають змогу це зробити. Забарвлення розчину ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА коливається від безбарвного до блідо-жовтого. Варіабельність забарвлення у цих межах не впливає на активність лікарського засобу.

Діти.

Зважаючи на відсутність даних, ертапенем не рекомендується застосовувати дітям віком до 3 місяців.

Передозування.

Немає спеціальної інформації щодо лікування передозування ертапенему. Передозування ертапенему малоймовірне.

Симптоми. Внутрішньовенне введення препарату в дозі 3 г на добу протягом 8 днів здоровим дорослим добровольцям не спричинювало значущих токсичних ефектів. У ході клінічних досліджень випадкове введення до 3 г на добу дорослим пацієнтам не призводило до клінічно вагомих небажаних проявів. Під час клінічних досліджень у пацієнтів дитячого віку внутрішньовенне введення дози від одноразової 40 мг/кг маси тіла до максимальної дози 2 г не призводило до токсичних проявів.

Лікування. У разі передозування ертапенему потрібно відмінити і проводити загальну підтримувальну терапію доти, доки не відбудеться виведення препарату нирками. Ертапенем можна частково видалити з організму шляхом гемодіалізу. Проте інформації щодо застосування гемодіалізу для лікування передозування немає.

Побічні реакції.

Дорослі.

Загальна кількість пацієнтів, які застосовували ертапенем під час клінічних досліджень, становила понад 2200 осіб, з яких понад 2150 отримували ертапенем у дозі 1 г. Побічні реакції (такі, що вважалися дослідником можливо пов'язаними, ймовірно пов'язаними або дійсно пов'язаними із застосуванням лікарського засобу) відмічалися приблизно у 20 % пацієнтів, які застосовували ертапенем. Лікування було припинено через виникнення побічних реакцій у 1,3 % пацієнтів. Ще 476 пацієнтів отримували разову дозу 1 г ертапенему перед проведенням хірургічного втручання під час клінічного дослідження з визначення ефективності профілактики хірургічних інфекцій, спричинених колоректальним хірургічним втручанням.

Найчастіші побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів під час лікування лише ертапенемом та протягом 14-денного періоду подальшого спостереження після припинення лікування, включали діарею (4,8 %), венозні ускладнення у місці введення (4,5 %) та нудоту (2,8 %).

Найчастіші відхилення лабораторних показників, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лише ертапенем, під час лікування і протягом 14-денного періоду подальшого спостереження після припинення лікування, включали підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) (4,6 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) (4,6 %), підвищення рівня лужної фосфатази (3,8 %) та кількості тромбоцитів (3 %). *Діти (віком від 3 місяців до 17 років).*

Загальна кількість пацієнтів, які застосовували ертапенем під час клінічних досліджень, становила 384 особи. Загальний профіль безпеки порівнювався з профілем безпеки у дорослих пацієнтів. Побічні реакції відмічалися приблизно у 20,8 % пацієнтів, які застосовували ертапенем. Лікування було припинено через виникнення побічних реакцій у 0,5 % пацієнтів.

Найчастіші побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів під час лікування лише ертапенемом та протягом 14-денного періоду подальшого спостереження після припинення лікування, включали діарею (5,2 %) та біль у місці інфузії (6,1 %); найчастіші відхилення лабораторних показників включали зменшення кількості нейтрофілів (3 %), підвищення рівня АЛТ (2,9 %) та підвищення рівня АСТ (2,8 %).

Нижче наведено побічні реакції, які спостерігалися у пацієнтів, що отримували лише ертапенем, під час лікування і протягом 14-денного періоду подальшого спостереження після припинення лікування. Частота визначається таким чином: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних).

Таблиця 2

Системи органів	Дорослі (від 18 років)	Діти віком від 3 місяців
Інфекції та інвазії	<i>Нечасто:</i> кандидоз ротової порожнини, кандидоз, грибкова інфекція, псевдомембранозний ентероколіт, вагініт. <i>Рідко:</i> пневмонія, дерматомікоз, нагноєння післяопераційної рани, інфекція сечових шляхів.	
З боку крові та лімфатичної системи	<i>Рідко:</i> нейтропенія, тромбоцитопенія.	

З боку імунної системи	<i>Рідко:</i> алергія. <i>Невідомо:</i> анафілаксія, включаючи анафілактоїдні реакції.	
З боку обміну речовин, метаболізму	<i>Нечасто:</i> анорексія. <i>Рідко:</i> гіпоглікемія.	
З боку психіки	<i>Нечасто:</i> безсоння, сплутаність свідомості. <i>Рідко:</i> тривога, неспокій, депресія. <i>Невідомо:</i> зміна психічного статусу (включаючи агресію, делірій, дезорієнтацію, зміну психіки).	<i>Невідомо:</i> зміна психічного статусу (включаючи агресію).
З боку нервової системи	<i>Часто:</i> головний біль. <i>Нечасто:</i> запаморочення, сонливість, зміни смаку, судоми. <i>Рідко:</i> тремор, синкопе. <i>Невідомо:</i> знижений рівень свідомості, галюцинації, дискінезія, міоклонус, порушення ходи, енцефалопатія (див. розділ «Особливості застосування»).	<i>Нечасто:</i> головний біль. <i>Невідомо:</i> галюцинації.
З боку органів зору	<i>Рідко:</i> аномалії розвитку склери.	
З боку серцево-судинної системи	<i>Часто:</i> венозні ускладнення у місці введення, флебіт/тромбофлебіт. <i>Нечасто:</i> синусова брадикардія, артеріальна гіпотензія. <i>Рідко:</i> аритмія, тахікардія, геморагії, підвищення артеріального тиску.	<i>Нечасто:</i> приплив крові, артеріальна гіпертензія.
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	<i>Нечасто:</i> диспное, дискомфорт при ковтанні. <i>Рідко:</i> закладеність носа, кашель, носова кровотеча, хрипи/хрипіння, свистяче дихання.	
З боку шлунково-кишкового тракту	<i>Часто:</i> діарея, нудота, блювання. <i>Нечасто:</i> запор, відригування кислим, сухість у роті, розлад травлення, біль у животі.	<i>Часто:</i> діарея. <i>Нечасто:</i> зміна кольору калу, мелена.

	<i>Рідко:</i> дисфагія, нетримання калу, пельвіоперитоніт. <i>Невідомо:</i> зубна пігментація.	
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	<i>Рідко:</i> холецистит, жовтяниця, захворювання печінки.	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	<i>Часто:</i> висипання, свербіж. <i>Нечасто:</i> еритема, кропив'янка. <i>Рідко:</i> дерматит, десквамація, гіперсенситивний васкуліт. <i>Невідомо:</i> гострий генералізований екзантематозний пустульоз, медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).	<i>Часто:</i> пелюшковий дерматит. <i>Нечасто:</i> еритема, висипання, петехії.
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	<i>Рідко:</i> м'язові судоми, біль у плечі. <i>Невідомо:</i> м'язова слабкість.	
З боку нирок та сечовидільної системи	<i>Рідко:</i> ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність	
<i>Вагітність, стани у перинатальний та постнатальний періоди</i>	<i>Рідко:</i> аборт	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	<i>Рідко:</i> вагінальна кровотеча	
Загальні розлади та реакції у місці введення	<i>Нечасто:</i> екстравазація, астения/втомлюваність, гарячка, набряк/припухлість, біль у грудях <i>Рідко:</i> затвердіння у місці введення, нездужання	<i>Часто:</i> біль у місці інфузії. <i>Нечасто:</i> печіння у місці інфузії, свербіж у місці інфузії, еритема у місці інфузії, еритема у місці ін'єкції,

		відчуття тепла у місці інфузії.
Лабораторні показники		
Біохімічні параметри	<i>Часто:</i> підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази. <i>Нечасто:</i> підвищення кількості загального білірубіну, прямого і непрямого білірубіну у сироватці крові, концентрації креатиніну, сечовини, глюкози в сироватці крові. <i>Рідко:</i> зниження концентрації бікарбонатів, креатиніну або калію в сироватці крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), концентрації фосфору або калію в сироватці крові.	<i>Часто:</i> підвищення рівня АЛТ та АСТ
Гематологічні параметри	<i>Часто:</i> збільшення кількості тромбоцитів. <i>Нечасто:</i> зниження кількості лейкоцитів крові, тромбоцитів, сегментоядерних нейтрофілів, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, збільшення кількості еозинофілів, активованого часткового тромбопластинового часу, протромбінового часу, кількості сегментоядерних нейтрофілів та лейкоцитів. <i>Рідко:</i> зниження кількості лімфоцитів, збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, метамієлоцитів, моноцитів, мієлоцитів, атипових лімфоцитів.	<i>Часто:</i> зменшення кількості нейтрофілів. <i>Нечасто:</i> збільшення кількості тромбоцитів, активованого часткового тромбопластинового часу, протромбінового часу, зниження рівня гемоглобіну
Аналіз сечі	<i>Нечасто:</i> збільшення кількості бактерій, лейкоцитів, епітеліальних клітин та еритроцитів у сечі, наявність дріжджових грибів у сечі. <i>Рідко:</i> збільшення виділення уробіліногену із сечею	

Інше	Нечасто: позитивний тест на токсини <i>Clostridium difficile</i>	
------	---	--

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не використовувати розчинники або інфузійні рідини, які містять глюкозу, для розчинення або введення ертапенему.

Оскільки не проводилися дослідження з вивчення несумісності, не слід змішувати лікарський засіб ЕРТАПЕНЕМ-ВІСТА з іншими препаратами, окрім тих, що зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози. Приготування розчину».

Упаковка. По 1 г порошку у флаконі. По 1 або по 10 флаконів в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АЦС ДОБФАР С.П.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

НУКЛЕО ІНДУСТРІАЛЕ С. АТТО (ЛОК. С. НІКОЛО' А ТОРДІНО), 64100 ТЕРАМО (ТЕ), Італія.