МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИНВАНЗ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014496/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Инванз®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: эртапенем

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

СОСТАВ

Каждый флакон содержит

Активное вещество: эртапенем натрия 1,213 г (эквивалентно 1 г эртапенема в виде свободной кислоты).

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат 203 мг, натрия гидроксид до pH 7,5.

Содержание натрия составляет приблизительно 137 мг (приблизительно 6 мЭкв).

ОПИСАНИЕ

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антибиотик, карбапенем

КОД АТХ: J01DH03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика/Микробиология

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

Бактерицидная активность эртапенема обусловлена ингибированием синтеза клеточной стенки и опосредована его связыванием с пенициллин-связывающими белками (ПСБ). У *Escherichia coli* он проявляет сильное сродство к ПСБ 1a, 1b, 2, 3, 4 и 5, причем предпочтительно — к ПСБ 2 и 3. Эртапенем обладает значительной устойчивостью к гидролизу бета-лактамазами большинства классов, включая пенициллиназы, цефалоспориназы и бета-лактамазы расширенного спектра, но не металло-бета-лактамазы.

Инванз® эффективен против большинства штаммов следующих микроорганизмов *in vitro* и вызываемых ими инфекций в клинических ситуациях (см. раздел «Показания к применению»):

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

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

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

К препарату Инванз® 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:

Инванз® при МПК ≤1 мкг/мл активен против большинства (≥90%) штаммов микроорганизмов рода *Streptococcus,* включая *Streptococcus pneumoniae*; при концентрации ≤0,5 мкг/мл — против большинства (≥90%) штаммов микроорганизмов рода *Haemophilus*; при концентрации ≤2 мкг/мл — против большинства (≥90%) штаммов других аэробных и факультативных анаэробных микроорганизмов; при концентрации ≤4 мкг/мл — против большинства (≥90%) штаммов анаэробных микроорганизмов из приведенного ниже списка. Однако безопасность и эффективность препарата Инванз® 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 препарату Инванз®)

Streptococcus pneumoniae, пенициллин-резистентные

Streptococci viridans

К препарату Инванз® устойчивы многие штаммы *Enterococcus faecalis* и большинство штаммов *Enterococcus faecium.*

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

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

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae, продуцирующие ESBLs

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

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

Анаэробные микроорганизмы:

Микроорганизмы рода *Fusobacterium*

Определяемые значения МПК должны быть интерпретированы в соответствии с критериями, указанными в Таблице 1.

Таблица 1.

Критерии чувствительности для эртапенема						
	Метод разведения (МПК в мкг/мл)			Дискодиффузионный метод (Диаметр зоны в мм)		
Микроорганизмы	Чувствит.	Умер.	Резист.	Чувствит.	Умер.	Резист.
Аэробы и факультативные анаэробы, кроме *Streptococcus* spp. и *Haemophilus* spp.	≤2	4	≥8	≥19	16–18	≤15

Streptococcus pneumoniae (только пенициллин-чувствительные, non-meningitis штаммы)[b]	≤1[c]	2	≥4	-	-	-
Streptococcus spp. (только бета-гемолитические)[a,d]	≤1[c]	-	-	-	-	-
Haemophilus spp.[a]	≤0,5[e]	-	-	≥19[f]	-	-
Анаэробы	≤4[g]	8	≥16	-	-	-

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

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

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

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

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

[f] Эти диаметры зон применимы к тестам с использованием дискодиффузионного метода на HTM агаре, инокулированном суспензией чистых колоний с инкубацией в 5% CO_2 при 35 °С в течение 16–18 часов.

[g] Эти стандарты интерпретации применимы только к дилюции агара с использованием агара Brucella с добавлением гемина, витамина К1 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.

Фармакокинетика

Всасывание

Эртапенем, растворенный в 1% растворе лидокаина (без эпинефрина), хорошо абсорбируется после в/м введения в рекомендованной дозе 1 г. Биодоступность

составляет приблизительно 92%. После в/м введения 1 г 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 в/в инфузии дозы 1 г или 2 г и в/м введения разовой дозы 1 г здоровым добровольцам представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

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
1 г - в/в*	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1 г - в/м	33	53	67	57	40	27	13	4	2
2 г - в/в*	283	202	145	86	58	36	16	5	2
* в/в инфузия проводилась при постоянной скорости в течение 30 минут.									

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» эртапенема в плазме крови (AUC) у взрослых пациентов увеличивается почти прямо пропорционально дозе в диапазоне доз от 0,5 г до 2 г.

Кумуляции эртапенема у взрослых пациентов после многократного в/в введения в диапазоне доз от 0,5 г до 2 г в день или в/м введения по 1 г в день не наблюдается.

Средние концентрации (мкг/мл) в плазме эртапенема у детей представлены в Таблице 3.

Таблица 3.

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
(1 г)	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

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

** - до максимальной дозы 1 г/сутки

*** - до максимальной дозы 2 г/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 1 г, 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Метаболизм

После в/в инфузии 1 г эртапенема с изотопной меткой источником радиоактивности в плазме является в основном (94%) эртапенем. Основной метаболит эртапенема представляет собой производное с незамкнутым кольцом, образующееся при гидролизе бета-лактамного кольца.

Исследования *in vitro* микросом печени человека показывают, что эртапенем не ингибирует метаболизм, опосредованный шестью основными изоферментами цитохрома Р450 (CYP) — 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Эртапенем выводится главным образом почками. Среднее время полувыведения в плазме крови у здоровых молодых добровольцев и детей в возрасте 13–17 лет составляет около 4 часов, у детей в возрасте от 3 месяцев до 13 лет — около 2,5 часов. После в/в введения 1 г эртапенема с изотопной меткой здоровым молодым добровольцам около 80% препарата выводится почками, а 10% — через кишечник. Из 80% эртапенема,

определяемого в моче, около 38% выделяется в виде неизмененного препарата, а около 37% — в виде метаболита с незамкнутым β-лактамным кольцом.

У здоровых молодых добровольцев, получивших в/в дозу 1 г, 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.

Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов

Пол. Концентрация эртапенема в плазме у мужчин и женщин сопоставима.

Пожилые пациенты. Концентрация эртапенема в плазме после в/в введения дозы 1 г и 2 г 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.

Дети. После внутривенного введения препарата в дозе 1 г/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 1 г) 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 1 г. Для оценки фармакокинетических критериев у всех пациентов данной группы полученные показатели были рассчитаны с учетом того, что все пациенты получали дозу препарата 1 г, с допущением линейной зависимости. Результаты сравнения показывают, что фармакокинетический профиль у пациентов 13–17 лет, получавших эртапенем в дозе 1 г/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 1 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 1 г.

Пациенты с печеночной недостаточностью. 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.

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

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

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

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (Cl_{cr} <10 мл/мин/1,73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 2,9 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. После однократного в/в введения разовой дозы 1 г 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 «Способ применения и дозы»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к эртапенему или другим компонентам препарата, к другим препаратам класса карбапенемов, повышенная чувствительность (например,

анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любой другой антибиотик бета-лактамной группы (например, пенициллины или цефалоспорины).

- Инванз® не рекомендован для применения у детей в возрасте младше 3 месяцев в связи с недостаточной изученностью эффективности и безопасности.

При использовании в качестве растворителя лидокаина внутримышечное введение препарата Инванз® противопоказано пациентам с известной гиперчувствительностью к амидным анестетикам местного действия, пациентам с тяжелой артериальной гипотензией или нарушением внутрисердечной проводимости (см. инструкцию по медицинскому применению лидокаина).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Обычная суточная доза препарата Инванз® для пациентов в возрасте 13 лет и старше составляет 1 г, кратность введения — 1 раз в сутки. Доза препарата Инванз® у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 13 лет составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки (но не более 1 г в сутки). Инванз® можно вводить путем внутривенной инфузии или внутримышечной инъекции. При внутривенной инфузии препарата Инванз® длительность инфузии должна составлять 30 минут.

Внутримышечное введение препарата Инванз® может использоваться как альтернатива внутривенной инфузии.

Обычная продолжительность терапии препаратом Инванз® составляет от 3 до 14 дней в зависимости от вида заболевания и вызвавшего его патогенного микроорганизма (микроорганизмов) (см. раздел «Показания к применению»). При наличии клинических показаний допустим переход на последующую адекватную пероральную антимикробную терапию в случае клинического улучшения.

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

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Взрослым пациентам, находящимся на гемодиализе и получившим рекомендуемую суточную дозу препарата Инванз® 500 мг в течение 6 часов перед сеансом гемодиализа, рекомендуется дополнительное введение 150 мг препарата после сеанса гемодиализа. Если препарат Инванз® вводится за 6 часов или ранее до гемодиализа, введения дополнительной дозы не требуется. В настоящее время нет достаточных данных по рекомендации пациентам, подвергающимся перитонеальному диализу или гемофильтрации. Нет данных о применении препарата у детей, находящихся на гемодиализе.

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

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

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

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства, Особенности фармакокинетики у отдельных групп пациентов, Пациенты с печеночной недостаточностью»).

Рекомендуемую дозу препарата Инванз® можно вводить без учета возраста (13 лет и старше) и пола.

Применение у детей. Применение у детей в возрасте младше 3 месяцев не рекомендуется (в связи с недостаточной изученностью эффективности и безопасности).

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

Инструкции по приготовлению растворов

Пациенты в возрасте 13 лет и старше

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Не смешивать и не вводить вместе с другими лекарственными средствами.

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

Перед введением препарат Инванз® необходимо растворить, а затем развести.

1. Растворите содержимое 1 г флакона препарата Инванз® путем добавления 10 мл одного из следующих растворителей: вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида

для инъекций или бактериостатическая вода для инъекций.

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

3. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 часов после растворения препарата Инванз®.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Перед введением препарат Инванз® необходимо растворить.

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

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

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

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

Дети в возрасте от 3 месяцев до 13 лет

Приготовление раствора для внутривенной инфузии

Не смешивать и не вводить вместе с другими лекарственными средствами.

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

Перед введением препарат Инванз® необходимо растворить, а затем развести.

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

2. Хорошо встряхните флакон до полного растворения препарата и сразу же наберите объем раствора, эквивалентный 15 мг/кг веса (но не более 1 г в сутки) и разбавьте в 0,9% растворе натрия хлорида для инфузий до концентрации 20 мг/мл или менее.

3. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 часов после растворения препарата Инванз®.

Приготовление раствора для внутримышечной инъекции

Перед введением препарат Инванз® необходимо растворить.

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

2. Сразу же отберите объем, эквивалентный 15 мг/кг тела (но не более 1 г в сутки) и введите его глубоко внутримышечно в крупный мышечный массив (например, в ягодичные мышцы или латеральные мышцы бедра).

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

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

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые

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%).

Дети от 3 месяцев до 18 лет

Профиль эффективности и безопасности препарата Инванз® 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%).

Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе лечения пациентов препаратом Инванз®, классифицированы по частоте (часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна).

	Взрослые	Дети
Инфекционные и паразитарные заболевания	*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 со стороны обмена веществ и питания	*Нечасто:* анорексия *Редко:* гипогликемия	
Нарушения психики	*Нечасто:* бессонница, спутанность сознания *Редко:* ажитация, тревожность, депрессия *Частота неизвестна:* измененное психическое состояние (включая агрессивность, делирий, дезориентацию, изменение психического статуса)	*Частота неизвестна:* измененное психическое состояние (включая агрессивность)
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто:* головная боль *Нечасто:* головокружение, сонливость, извращение вкуса, судорожный припадок *Редко:* тремор, обморок	*Нечасто:* головная боль *Частота неизвестна:* галлюцинации

	Частота неизвестна: угнетенность сознания, галлюцинации, дискинезия, миоклония, нарушение походки	
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, увеличение артериального давления	*Нечасто:* «прилив крови», увеличение 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	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*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	*Часто:* диарея *Нечасто:* обесцвечивание кала, мелена
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Редко:* холецистит, желтуха, поражения печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Часто:* сыпь, зуд *Нечасто:* эритема, крапивница	*Часто:* пеленочный дерматит

	Редко: дерматит, шелушение *Частота неизвестна:* лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	*Нечасто:* эритема, сыпь, петехия
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	*Редко:* мышечный спазм, боль в плече *Частота неизвестна:* мышечная слабость	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Редко:* почечная недостаточность, острая почечная недостаточность	
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	*Редко:* выкидыш	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	*Редко:* генитальное кровотечение	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Нечасто:* экстравазация, слабость/утомляемость, лихорадка, отечность, боль в груди *Редко:* уплотнение в месте введения, недомогание	*Часто:* боль в месте введения *Нечасто:* жжение в месте введения, зуд в месте введения, эритема в месте введения, ощущение тепла в месте введения

Лабораторные показатели

Взрослые

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

Дети

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

	Взрослые	**Дети**
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	*Часто:* повышение активности АЛТ и АСТ
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	*Часто:* уменьшение количества нейтрофилов *Нечасто:* увеличение количества тромбоцитов, частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени, снижение гемоглобина

	нейтрофилов и лейкоцитов *Редко:* уменьшение количества лимфоцитов, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, метамиелоцитов, моноцитов, миелоцитов, атипичных лимфоцитов	
Анализ мочи	*Нечасто:* увеличение количества бактерий в моче, лейкоцитов в моче, эпителиальных клеток в моче, эритроцитов в моче, микоурия *Редко:* повышение концентрации уробилиногена	
Другое	*Нечасто:* положительная реакция на токсин *Clostridium difficile*	

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфической информации по лечению передозировки препарата Инванз® нет. В клинических исследованиях случайное введение до 3 г в сутки взрослым не приводило к клинически значимым нежелательным явлениям. В клинических исследованиях у детей однократное в/в введение дозы от 40 мг/кг до максимальной дозы 2 г не вызывало токсических реакций.

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

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

Исследования *in vitro* показывают, что эртапенем не ингибирует транспорт дигоксина и винбластина, опосредованный Р-гликопротеином, и что эртапенем не является субстратом для этого транспорта. Исследования *in vitro* микросом печени человека показывают, что эртапенем не ингибирует метаболизм, опосредованный шестью основными изоферментами цитохрома Р450 (CYP) — 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Взаимодействие с лекарственными средствами, обусловленное ингибированием Р-гликопротеин-опосредованного выведения препаратов или CYP-опосредованного выведения препаратов, маловероятно.

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

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

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

В ходе лечения препаратом Инванз® зарегистрированы сообщения о судорогах и других побочных реакциях со стороны центральной нервной системы (см. раздел «Побочное действие»). В ходе клинических исследований у взрослых пациентов, принимавших

Инванз® (1 г 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 Инванз® или отмены препарата.

Увеличение дозы вальпроевой кислоты или дивальпроата натрия может оказаться недостаточным 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 Инванз® может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Длительное применение препарата Инванз®, 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 препаратом Инванз® и назначения специфического лечения колита, вызванного *Clostridium difficile*. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

При внутримышечном введении препарата Инванз® следует соблюдать осторожность, чтобы избежать его случайного введения в кровеносный сосуд (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Растворителем для внутримышечного введения препарата Инванз® является раствор лидокаина (см. инструкцию по медицинскому применению лидокаина).

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 препарата Инванз®, такие как головокружение и сонливость, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1 г.

По 1 г активного вещества во флакон из бесцветного стекла вместимостью 20 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Неоткрытые флаконы (до растворения):

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Приготовленные растворы:

Раствор для инфузий, приготовленный путем немедленного разведения в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций (см. раздел «Способ применения и дозы», инструкции по приготовлению растворов), можно хранить при комнатной температуре (25 °С) и использовать в течение 6 часов или хранить в течение 24 часов в холодильнике (5 °С) и использовать в течение 4 часов после извлечения из холодильника.

Растворы препарата Инванз® нельзя замораживать.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Лаборатории Мерк Шарп и Доум-Шибре, Франция

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Лаборатории Мерк Шарп и Доум-Шибре, Франция

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, France

200, boulevard Etienne-Clementel, 63963 Clermont Ferrand Cedex, France

Упаковано / Выпускающий контроль качества:

Лаборатории Мерк Шарп и Доум-Шибре, Франция

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, France

200, boulevard Etienne-Clementel, 63963 Clermont Ferrand Cedex, France

или

ЗАО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, м/р-н Харитоново

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.Г. Самолюк

«МСД Фармасьютикалс» MSD Pharmaceuticals LLC

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 5
ФГБУ НЦЭСМП

94508