Инванз



Код АТХ:

- J01DH03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эртапенем

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде порошка или пористой массы белого или почти белого цвета.

	1 фл.
эртапенем натрия	1.213 г,
что соответствует содержанию эртапенема	1 г

Вспомогательные вещества: натрия бикарбонат - 203 мг, натрия гидроксид - до pH 7.5.

Содержание натрия составляет приблизительно 137 мг (6 мЭкв).

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 20 мл (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антибиотик из группы карбапенемов, представляет собой 1-β-метил-карбапенем, бета-лактамный антибиотик длительного действия для парентерального введения, обладающий активностью против 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 действию β-лактамаз большинства классов (включая пенициллиназы, цефалоспориназы и β-лактамазы расширенного спектра, но не металло-β-лактамазы).

Инванз эффективен против большинства штаммов следующих микроорганизмов in vitro и при вызываемых ими инфекциях.

Активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных микроорганизмов: Staphylococcus

aureus (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу; метициллин-резистентные стафилококки устойчивы), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Многие штаммы Enterococcus faecalis и большинство штаммов Enterococcus faecium устойчивы.

Активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамотрицательных микроорганизмов: Escherichia coli, Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis.

Активен в отношении анаэробных микроорганизмов: Bacteroides fragilis и других Bacteroides spp., микроорганизмов рода Clostridium (кроме Clostridium difficile), микроорганизмов рода Eubacterium, микроорганизмов рода Peptostreptococcus, Porphyromonas asaccharolytica, микроорганизмов рода Prevotella.

Данные о величинах минимальных подавляющих концентраций (МПК), приведенные ниже, 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 МПК ≥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.

Активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных микроорганизмов: микроорганизмы рода Staphylococcus, коагулазонегативные, чувствительные к метициллину (метициллин-резистентные стафилококки устойчивы), Streptococcus pneumoniae (пенициллин-резистентные), Streptococcus viridans.

Многие штаммы Enterococcus faecalis и большинство штаммов Enterococcus faecium устойчивы.

Активен также в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамотрицательных микроорганизмов: Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli (продуцирующая β-лактамазы расширенного спектра действия), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae (продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия), Morganella morgani, Proteus vulgaris, Serratia marcescens.

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

Активен в отношении анаэробных микроорганизмов 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,b]	≤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 следует тестировать на чувствительность к эртапенему методом определения МПК. Критерии интерпретации пенициллинового дискодиффузионного метода не применимы для стрептококков группы viridans, которые не следует тестировать в отношении эртапенема.

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

[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°C в течение 16-18 ч.

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

Фармакокинетика

Всасывание

При в/м введении раствора, приготовленного с 1% или 2% раствором лидокаина, эртапенем хорошо абсорбируется из места введения. Биодоступность составляет приблизительно 92%. После в/м введения в дозе 1 г C_{max} достигается приблизительно через 2 ч.

Распределение

Эртапенем в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Степень связывания уменьшается по мере повышения концентрации эртапенема в плазме - примерно с 95% при концентрации в плазме <100 мкг/мл до примерно 85% при концентрации в плазме 300 мкг/мл).

Средние концентрации (мкг/мл) в плазме эртапенема, достигаемые после однократной 30-минутной в/в инфузии препарата в дозе 1 г или 2 г и после в/м введения в разовой дозе 1 г у здоровых молодых взрослых добровольцев, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Концентрация эртапенема в плазме после введения разовой дозы

Доза	**Средние концентрации в плазме (мкг/мл)**				
	0.5 ч	**1 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**
*В/в введение**					
1 г	155	115	83	48	31
2 г	283	202	145	86	58
В/м введение					
1 г	33	53	67	57	40

Доза	**Средние концентрации в плазме (мкг/мл)**			
	8 ч	**12 ч**	**18 ч**	**24 ч**

*В/в введение**				
1 г	20	9	3	1
2 г	36	16	5	2
В/м введение				
1 г	27	13	4	2

* в/в инфузия производилась при постоянной скорости в течение 30 мин.

AUC эртапенема 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 до 2 г/сут) или в/м введения по 1 г/сут не наблюдается.

V_d эртапенема у взрослых пациентов - около 8 л (0.11 л/кг).

Концентрация эртапенема в грудном молоке кормящих женщин (5 чел.), определяемая ежедневно в случайных временных точках в течение 5 дней подряд после последнего в/в введения препарата в дозе 1 г составляла: в последний день лечения (через 5-14 дней после родов) <0.38 мкг/мл; к 5 дню после прекращения лечения концентрация эртапенема у 4 женщин была неопределима, а у 1 женщины - в следовых количествах (<0.13 мкг/мл).

Эртапенем не подавляет транспорт дигоксина и винбластина, опосредованный Р-гликопротеином, и сам не является его субстратом.

Метаболизм

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

Выведение

Эртапенем выводится главным образом почками. Средний $T_{1/2}$ из плазмы у здоровых взрослых молодых добровольцев составляет приблизительно 4 ч. После в/в введения эртапенема с изотопной меткой в дозе 1 г здоровым молодым добровольцам около 80% препарата выводится с мочой, а 10% - с калом. Из 80% эртапенема, определяемого в моче, около 38% выводится в неизмененном виде, а около 37% - в виде метаболита с незамкнутым β-лактамным кольцом.

У здоровых молодых добровольцев, получивших эртапенем в/в в дозе 1 г, средняя концентрация эртапенема в моче в течение 0-2 ч после введения этой дозы превышает 984 мкг/мл, а в течение 12-24 ч - превышает 52 мкг/мл.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация эртапенема в плазме у мужчин и женщин сопоставима.

Концентрация эртапенема в плазме после в/в введения в дозе 1 г и 2 г у пациентов пожилого возраста (>65 лет) незначительно выше (приблизительно на 39% и 22% соответственно), чем у более молодых (<65 лет). Коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

После в/в введения препарата в дозе 1 г/сут концентрация эртапенема в плазме крови у детей в возрасте 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 в возрасте 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 препарат в дозе 1 г, с допущением линейной зависимости. Результаты сравнения показывают, что фармакокинетический профиль у пациентов в возрасте 13-17 лет, получавших эртапенем в дозе 1 г/сут, был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Соотношения (пациенты в возрасте 13-17 лет/взрослые пациенты) для значений AUC, концентрации в конце введения инфузии и концентрации в середине интервала дозирования составили 0.99,1.2 и 0.84 соответственно.

Концентрации в плазме крови в середине интервала дозирования после однократного в/в введения эртапенема в дозе 15 мг/кг у детей в возрасте 3 мес-12 лет сравнимы с данными концентрациями в середине интервала дозирования после в/в введения препарата в дозе 1 г/сут у взрослых. Клиренс эртапенема из плазмы крови (мл/мин/кг) у детей в возрасте 3 мес-12 лет был приблизительно в 2 раза больше в сравнении с таковым у взрослых пациентов. При введении в дозе 15 мг/кг значения AUC у детей в возрасте 3 мес-12 лет были сравнимы с данными значениями у молодых здоровых добровольцев, получавших эртапенем в/в в дозе 1 г. Средние концентрации (мкг/мл) в плазме эртапенема у детей представлены в Таб. 3.

Таблица 3. Концентрация эртапенема в плазме у детей после введения в разовой дозе*

Доза	Средние концентрации в плазме (мкг/мл)			
	0.5 ч	**1 ч**	**2 ч**	**4 ч**
Дети в возрасте 3-23 месяца				
15 мг/кг**	103.8	57.3	43.6	23.7
20 мг/кг**	126.8	87.6	58.7	28.4
40 мг/кг***	199.1	144.1	95.7	58.0
Дети в возрасте 2-12 лет				
15 мг/кг**	113.2	63.9	42.1	21.9
20 мг/кг**	147.6	97.6	63.2	34.5
40 мг/кг***	241.7	152.7	96.3	55.6
Дети в возрасте 13-17 лет				
15 мг/кг**	170.4	98.3	67.8	40.4
1 г	155.9	110.9	74.8	-
40 мг/кг***	255.0	188.7	127.9	76.2

Доза	Средние концентрации в плазме (мкг/мл)			
	6 ч	**8 ч**	**12 ч**	**24 ч**
Дети в возрасте 3-23 месяца				
15 мг/кг**	13.5	8.2	2.5	-
20 мг/кг**	-	12.0	3.4	0.4
40 мг/кг***	-	20.2	7.7	0.6
Дети в возрасте 2-12 лет				
15 мг/кг**	12.8	7.6	3.0	-
20 мг/кг**	-	12.3	4.9	0.5
40 мг/кг***	-	18.8	7.2	0.6
Дети в возрасте 13-17 лет				
15 мг/кг**	-	16.0	7.0	1.1
1 г	24.0	-	6.2	-
40 мг/кг***	-	31.0	15.3	2.1

* - в/в инфузия производилась при постоянной скорости в течение 30 мин

** - до максимальной дозы 1 г/сут

*** - до максимальной дозы 2 г/сут

V_d у детей в возрасте от 3 мес до 12 лет - 0.2 л/кг и около 0.16 л/кг у детей в возрасте 13-17 лет.

Средний $T_{1/2}$ эртапенема из плазмы у детей и подростков в возрасте 13-17 лет составляет около 4 ч, у детей в возрасте от 3 мес до 12 лет - около 2.5 ч.

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

После однократного в/в введения эртапенема в дозе 1 г AUC у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК от 60 до 90 мл/мин/1.73 м^2) не отличается от таковой у здоровых добровольцев (в возрасте от 25 до 82 лет).

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 31-59 мл/мин/1.73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 1.5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 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 (КК<10 мл/мин/1.73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 2.9 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. После однократного в/в введения эртапенема в дозе 1 г непосредственно перед сеансом гемодиализа около 30% введенной дозы определяется в диализате. Данные о применении препарата у детей с почечной недостаточностью отсутствуют.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени или в терминальной стадии рекомендуется проводить коррекцию режима дозирования.

Показания к применению:

Лечение тяжелых и средней степени тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов (в т.ч. для стартовой эмпирической антибактериальной терапии до определения возбудителей):

— интраабдоминальные инфекции;

— инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете (диабетическая стопа);

— внебольничная пневмония;

— инфекции мочевыделительной системы (в т.ч. пиелонефрит);

— острые инфекции органов малого таза (в т.ч. послеродовый эндомиометрит, септический аборт и послеоперационные гинекологические инфекции);

— бактериальная септицемия.

Относится к болезням:

- Диабетическая стопа
- Инфекции
- Пиелит
- Пиелонефрит
- Пневмония
- Сахарный диабет
- Эндомиометрит

Противопоказания:

— установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата или к другим антибиотикам той же группы;

— повышенная чувствительность к другим бета-лактамным антибиотикам.

При использовании в качестве растворителя лидокаина гидрохлорида в/м введение препарата противопоказано пациентам с установленной повышенной чувствительностью к амидным анестетикам местного действия, пациентам с тяжелой артериальной гипотензией или с нарушением внутрисердечной проводимости.

Способ применения и дозы:

Средняя суточная доза препарата для **взрослых и подростков в возрасте 13 лет и старше** составляет 1 г, кратность введения - 1 раз/сут.

Детям в возрасте от 3 мес до 12 лет Инванз назначают в дозе 15 мг/кг 2 раза в сут (но не более 1 г/сут).

Препарат вводят путем в/в инфузии или в/м инъекции. При в/в введении длительность инфузии должна составлять 30 мин.

В/м введение может быть альтернативой в/в инфузии.

Обычная продолжительность терапии составляет от 3 до 14 дней в зависимости от тяжести заболевания и вида микроорганизмов. При наличии клинических показаний допустим переход на последующую адекватную пероральную антибактериальную терапию.

Препарат можно применять для лечения инфекций у **взрослых пациентов с почечной недостаточностью**. У пациентов с **КК>30 мл/мин/1.73 м^2** коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек (**КК≤30 мл/мин/1.73 м^2), включая пациентов, находящихся на гемодиализе**, рекомендуемая доза составляет 500 мг/сут. Нет данных о применении препарата у **детей с почечной недостаточностью**.

Взрослым пациентам, находящимся на гемодиализе и получившим препарат в дозе 500 мг/сут в ближайшие 6 ч перед сеансом гемодиализа, следует дополнительно ввести 150 мг препарата после сеанса. Если препарат вводят более чем за 6 ч до гемодиализа, введения дополнительной дозы не требуется. В настоящее время нет достаточных данных по рекомендации пациентам, находящимся на перитонеальном диализе или гемофильтрации. Нет данных о применении препарата у детей, находящихся на гемодиализе.

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

Для мужчин:

КК = (масса тела в кг)×(140-возраст в годах)/72×креатинин сыворотки (мг/дл)

Для женщин:

КК = 0.85×(величина, рассчитанная для мужчин)

У **пациентов с нарушениями функции печени** коррекции дозы не требуется. Рекомендуемую дозу можно вводить без учета возраста (13 лет и старше) и пола.

Правила приготовления растворов для парентерального введения

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше

Приготовление раствора для в/в инфузии

Не смешивать и не вводить вместе с другими лекарственными средствами. Не использовать разбавители, содержащие декстрозу (глюкозу).

Перед введением лиофилизат необходимо растворить, а затем развести.

Растворяют лиофилизат путем добавления к содержимому 1 флакона 10 мл одного из следующих растворителей: вода для инъекций, 0.9% раствор натрия хлорида для инъекций или бактериостатическая вода для инъекций. Флакон следует хорошо встряхнуть и сразу же добавить восстановленный раствор из флакона в подготовленные 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инфузий. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 ч после восстановления лиофилизата.

Приготовление раствора для в/м инъекции

Перед введением лиофилизат необходимо растворить**.**

Для приготовления раствора для инъекций к содержимому флакона (1 г) добавляют 3.2 мл 1% или 2% раствора лидокаина гидрохлорида для инъекций (без эпинефрина), затем флакон следует хорошо встряхнуть для растворения содержимого. Содержимое флакона сразу же набирают в шприц и вводят глубоко в крупную мышцу (например, в ягодичные мышцы или в латеральные мышцы бедра). Приготовленный раствор для в/м введения должен быть использован в течение 1 ч.

Дети в возрасте от 3 мес до 12 лет

Приготовление раствора для в/в инфузии

Не смешивать и не вводить вместе с другими лекарственными средствами. Не использовать разбавители, содержащие декстрозу (глюкозу).

Перед введением лиофилизат необходимо растворить, а затем развести.

Растворяют лиофилизат путем добавления к содержимому 1 флакона 10 мл одного из следующих растворителей: вода для инъекций, 0.9% раствор натрия хлорида для инъекций или бактериостатическая вода для инъекций. Флакон следует хорошо встряхнуть и сразу же набрать объем раствора, эквивалентный 15 мг/кг массы тела (но не более 1 г/сут) и разбавить в 0.9 % растворе натрия хлорида для инфузий до концентрации 20 мг/мл или меньше. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 ч после восстановления лиофилизата.

Приготовление раствора для в/м инъекции

Перед введением лиофилизат необходимо растворить**.**

Для приготовления раствора для инъекций к содержимому флакона (1 г) добавляют 3.2 мл 1% или 2% раствора лидокаина гидрохлорида для инъекций (без эпинефрина), затем флакон следует хорошо встряхнуть для растворения содержимого. Сразу же следует отобрать объем, эквивалентный 15 мг/кг массы тела (но не более 1 г/сут) и ввести его глубоко в крупную мышцу (например, в ягодичные мышцы или в латеральные мышцы бедра). Приготовленный раствор для в/м введения должен быть использован в течение 1 ч.

Приготовленный раствор для в/м инъекций нельзя использовать для в/в инфузий.

Лекарственные препараты для парентерального введения перед использованием нужно тщательно осматривать для выявления взвешенных частиц или изменений окраски. Цвет растворов препарата Инванз варьирует от бесцветного до бледно-желтого (изменения цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).

Побочное действие:

Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе лечения пациентов препаратом Инванз, классифицированы по частоте следующим образом: частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10 000, <1/1000), очень редкие (<1/10 000), частота неизвестна.

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 парентеральным введением препарата, включали диарею (4.8%), местные осложнения после в/в введения (4.5%) и тошноту (2.8%).

Со стороны иммунной системы: редкие - аллергические реакции; частота неизвестна - анафилаксия, включая анафилактоидные реакции.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечастые - кандидоз слизистой оболочки полости рта, кандидоз, грибковая инфекция, псевдомембранозный колит, вагинит; редкие - пневмония, дерматомикоз, послеоперационная раневая инфекция, инфекции мочевыделительной системы.

Со стороны системы кроветворения: редкие - нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: редкие - гипогликемия.

Со стороны ЦНС: частые - головная боль; нечастые - бессонница, спутанность сознания, головокружение, сонливость, извращение вкуса, судорожный припадок; редкие - ажитация, тревожность, депрессия, тремор, обморок; частота неизвестна - измененное психическое состояние (включая агрессивность, делирий, дезориентацию, изменение психического статуса), галлюцинации, дискинезия, миоклония, нарушение походки.

Со стороны органа зрения: редкие - нарушения со стороны склер.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые - синусовая брадикардия, постинфузионные венозные осложнения (флебит, тромбофлебит); нечастые - снижение АД; редкие - аритмия, тахикардия, кровотечение, повышение АД.

Со стороны дыхательной системы: нечастые - диспноэ, неприятные ощущения в горле; редкие - заложенность носа, носовое кровотечение, хрипы, затрудненное дыхание.

Со стороны пищеварительной системы: частые - диарея, тошнота, рвота; нечастые - запор, отрыжка кислым содержимым, ощущение сухости во рту, диспепсия, боль в животе; редкие - дисфагия, недержание кала, тазовый перитонит, холецистит, желтуха, поражение печени.

Дерматологические реакции: редкие - сыпь, зуд; нечастые - эритема, крапивница; редкие - дерматит, шелушение кожи; частота неизвестна - лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны костно-мышечной системы: редкие - мышечные спазмы, боль в плече; частота неизвестна - мышечная слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: редкие - почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов: генитальное кровотечение.

Со стороны организма в целом и местные реакции: нечастые - экстравазация, слабость, утомляемость, лихорадка, боль в груди, анорексия; редкие - уплотнение в месте введения, недомогание.

Со стороны лабораторных показателей: частые - повышение активности АЛТ (4.6%), АСТ (4.6%), ЩФ (3.8%), увеличение числа тромбоцитов (3%); нечастые - повышение концентрации прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы, уменьшение количества лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, снижение гемоглобина и гематокрита, увеличение количества эозинофилов, АЧТВ и протромбинового времени, увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и лейкоцитов, увеличение количества бактерий, лейкоцитов, эритроцитов и эпителиальных клеток в моче, кандидурия, положительная реакция на токсин Clostridium difficile; редкие - снижение концентрации бикарбонатов, креатинина, уменьшение содержания калия, повышение активности ЛДГ, увеличение содержания фосфора и калия, уменьшение количества лимфоцитов, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, миелоцитов, атипичных лимфоцитов, повышение концентрации уробилиногена.

Дети

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%).

Со стороны ЦНС: нечастые - головная боль; частота неизвестна - галлюцинации, измененное психическое состояние (включая агрессивность).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечастые - прилив крови, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: частые - диарея; нечастые - обесцвечивание кала, мелена.

Дерматологические реакции: частые - пеленочный дерматит; нечастые - эритема, сыпь, петехии.

Местные реакции: частые - боль в месте введения; нечастые - жжение, зуд, эритема и ощущение тепла в месте введения.

Со стороны лабораторных показателей: частые - нейтропения (3%), повышение активности АЛТ (2.9%), АСТ (2.8%); нечастые - увеличение количества тромбоцитов, АЧТВ и протромбинового времени, снижение гемоглобина.

Передозировка:

Специальной информации по передозировке препарата нет. В клинических исследованиях случайное введение препарата взрослым в дозе до 3 г/сут не приводило к клинически значимым нежелательным явлениям. В клинических исследованиях у детей однократное в/в введение препарата в дозе от 40 мг/кг до 2 г максимально не вызывало токсических реакций.

Лечение: препарат следует отменить и проводить общую поддерживающую терапию (до полного выведения эртапенема из организма). Препарат можно удалить из организма путем гемодиализа, но информации о применении гемодиализа для лечения передозировки не имеется.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Достаточного клинического опыта применения препарата Инванз при беременности нет. Препарат следует применять только в тех случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

С осторожностью следует применять препарат в период лактации (грудного вскармливания), т.к. эртапенем выделяется с грудным молоком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При применении эртапенема с пробеницидом последний конкурирует за активную канальцевую секрецию и таким образом ингибирует почечную экскрецию эртапенема. Это ведет к небольшому, но статистически значимому увеличению $T_{1/2}$ (19%) и выраженности системного действия (25%). Коррекции режима дозирования не требуется. Одновременное применение с пробеницидом в целях увеличения $T_{1/2}$ не рекомендуется.

Исследования in vitro показывают, что эртапенем не ингибирует транспорт дигоксина и винбластина, опосредованный Р-гликопротеином, и 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 другими лекарственными препаратами, кроме пробенецида, не проводилось.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая эртапенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводят к снижению концентрации вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные in vitro и результаты экспериментальных 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. Увеличение дозы вальпроевой кислоты или дивальпроата натрия может оказаться недостаточным для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение эртапенема и вальпроевой кислоты/вальпроата натрия не рекомендуется. Следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемов) у пациентов, которые для контроля судорожных припадков принимают вальпроевую кислоту или дивальпроат натрия. При необходимости применения препарата Инванз может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии.

Особые указания и меры предосторожности:

Длительное применение препарата Инванз, как и других антибиотиков, может привести к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов. При развитии суперинфекции следует принять соответствующие меры.

При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая эртапенем, возможно развитие псевдомембранозного колита (главной причиной которого является токсин, вырабатываемый Clostridium difficile). Выраженность колита может варьировать от легкого до опасного для жизни. Следует учитывать возможность развития такого осложнения при возникновении выраженной диареи у пациентов, получавших антибактериальную терапию.

При в/м введении следует соблюдать осторожность, чтобы избежать случайного введения препарата в кровеносный сосуд.

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Инванз у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (≤65 лет).

Использование в педиатрии

Применение препарата у детей **в возрасте до 3 мес** не рекомендуется.

При нарушениях функции почек

Препарат можно применять для лечения инфекций у **пациентов с почечной недостаточностью**. У пациентов с **КК>30 мл/мин/1.73 м^2** коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек (**КК≤30 мл/мин/1.73 м^2), включая пациентов, находящихся на гемодиализе**, рекомендуемая доза составляет 500 мг/сут. Нет данных о применении препарата у детей с почечной недостаточностью.

Взрослым пациентам, находящимся на гемодиализе и получившим препарат в дозе 500 мг/сут в ближайшие 6 ч перед сеансом гемодиализа, следует дополнительно ввести 150 мг препарата после сеанса. Если препарат вводят более чем за 6 ч до гемодиализа, введения дополнительной дозы не требуется. В настоящее время нет достаточных данных по рекомендации больным, находящимся на перитонеальном диализе или гемофильтрации. Нет данных о применении препарата у детей, находящихся на гемодиализе.

При нарушениях функции печени

У **пациентов с нарушениями функции печени** коррекции дозы не требуется.

Применение в пожилом возрасте

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Инванз у лиц пожилого возраста (≥65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (≤65 лет). Коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение в детском возрасте

Детям в возрасте от 3 мес до 12 лет Инванз назначают в дозе 15 мг/кг 2 раза в сут (но не более 1 г/сут).

Назначение препарата детям **в возрасте до 3 мес** не рекомендуется.

Условия хранения:

Неоткрытые флаконы следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

Восстановленный раствор для инфузий, немедленно разведенный в 0.9% растворе натрия хлорида, можно хранить при комнатной температуре (не выше 25°C) и использовать в течение 6 ч или хранить в течение 24 ч в холодильнике (5°C) и использовать в течение 4 ч после извлечения из холодильника. Растворы препарата нельзя замораживать.

Приготовленный раствор для в/м инъекций можно хранить не более 1 ч.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.