

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ІНВАНЗ
(INVANZ[®])

Склад:

діюча речовина: ертапенем;
1 флакон містить ертапенему 1 г;
допоміжні речовини – натрію гідрокарбонат, натрію гідроксид.

Лікарська форма.

Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Бета-лактамі антибіотики. Карбапенеми.
Код АТС J01DH.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування

Помірні і тяжкі інфекції, спричинені чутливими штамми мікроорганізмів, а також для початкової емпіричної терапії до ідентифікації причинних мікроорганізмів при наступних захворюваннях:

ускладнені інтраабдомінальні інфекції;

ускладнені інфекції шкіри та шкірних структур, включаючи інфекції нижніх кінцівок при діабеті ("діабетична" стопа);

негоспітальна пневмонія;

ускладнені інфекції сечового тракту, включаючи пієлонефрит;

гострі інфекції таза, включаючи післяпологовий ендоміометрит, септичний аборт і гінекологічні інфекції після хірургічних втручань;

бактеріальна септицемія.

Профілактика

Інванз[®] показаний дорослим пацієнтам для профілактики хірургічних інфекцій, спричинених елективним колоректальним хірургічним втручанням.

Протипоказання.

Інванз[®] протипоказаний пацієнтам із встановленою раніше гіперчутливістю до будь-якого компонента цього продукту або до інших препаратів цього ж класу, а також хворим, які мали анафілактичні реакції на бета-лактамі препарати.

У зв'язку з використанням в якості розчинника лідокаїну гідрохлориду внутрішньом'язове введення Інванзу[®] протипоказане пацієнтам із встановленою раніше гіперчутливістю до місцевих анестетиків амідного типу і пацієнтам з тяжким шоком або серцевою блокадою (див. інструкцію для застосування лідокаїну гідрохлориду).

Дитячий вік до 3 місяців.

Спосіб застосування та дози.

Для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

Перед застосуванням необхідно провести шкірні проби на переносимість препарату та лідокаїну.

Звичайна доза Інванзу[®] в пацієнтів віком від 13 років і старше становить 1 г одноразово на добу.

Звичайна доза Інванзу[®] в пацієнтів віком від 3 місяців до 12 років становить 15 мг/кг маси тіла двічі на добу (не можна перевищувати дози 1 г на добу).

Інванз[®] можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії або внутрішньом'язової ін'єкції. При внутрішньовенній інфузії Інванз[®] слід вводити протягом 30 хвилин.

Внутрішньом'язове введення Інванзу[®] можна застосовувати як альтернативу внутрішньовенному

введенню.

Звичайна тривалість лікування Інванзом[®] становить від 3 до 14 днів, але залежить від типу інфекції та причинного збудника або збудників (див. розділ "Показання"). При наявності клінічних показань (клінічне поліпшення) допустимо перехід на наступну адекватну пероральну антимікробну терапію.

Профілактика хірургічних інфекцій, спричинених елективним колоректальним хірургічним втручанням

Для профілактики хірургічних інфекцій, спричинених елективним колоректальним хірургічним втручанням у дорослих, рекомендоване одноразове внутрішньовенне введення 1 г Інванзу[®] за 1 годину до хірургічного втручання.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Інванз[®] можна застосовувати для лікування інфекційних захворювань у пацієнтів з нирковою недостатністю. У пацієнтів з кліренсом креатиніну 30 мл/хв./1,73 м² корекція дози не потрібна. Дорослі пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30 мл/хв./1,73 м²), включаючи тих, які знаходяться на гемодіалізі, повинні отримувати по 500 мг препарату на добу. Немає даних щодо лікування пацієнтів дитячого віку з нирковою недостатністю, тому застосовувати препарат для цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Пацієнти на гемодіалізі

Після введення одноразової внутрішньовенної дози 1 г ертапенему безпосередньо перед сеансом гемодіалізу в діалізаті відновлюється приблизно 30% цієї дози. Коли пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі, отримують рекомендовану добову дозу Інванзу[®] 500 мг менше, ніж за 6 годин до гемодіалізу, то після сеансу гемодіалізу рекомендують ввести додаткову дозу 150 мг. Якщо Інванз[®] вводять принаймні за 6 годин до гемодіалізу, додаткова доза не потрібна. Даних щодо пацієнтів, яким здійснюють перитонеальний діаліз або гемодіалізацію, немає. Немає даних щодо лікування пацієнтів дитячого віку, які знаходяться на гемодіалізі.

Якщо доступні лише дані щодо вмісту креатиніну в сироватці, то для розрахунку кліренсу креатиніну можна використовувати наведену формулу. Креатинін сироватки повинен відображати функцію нирок у стані рівноваги.

Чоловіки: $(\text{маса тіла в кг}) \times (140 - \text{вік у роках})$
 $(72) \times \text{креатинін сироватки (мг/100 мл)}$

Жінки: $(0,85) \times (\text{величина, розрахована для чоловіків})$

Для хворих з порушеною функцією печінки корекція дози не потрібна.

Рекомендовану дозу Інванзу[®] можна вводити без урахування віку (13 років і старше) і статі.

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ

Приготування розчину Інванзу для внутрішньовенного введення пацієнтам віком від 13 років і старше

НЕ ЗМІШУВАТИ І НЕ ВВОДИТИ РАЗОМ З ІНШИМИ ЛІКАМИ.

НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ РОЗЧИННИКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ДЕКСТРОЗУ (□-D-ГЛЮКОЗУ).

Перед введенням Інванз потрібно ресуспендувати, а потім розвести.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г Інванзу[®], в 10 мл одного з таких розчинників: вода для ін'єкцій, 0,9% хлориду натрію для ін'єкцій або бактеріостатична вода для ін'єкцій.
2. Для розчинення добре потрусити і одразу перенести ресуспендований вміст флакона в 50 мл 0,9% хлориду натрію для ін'єкцій.
3. Препарат придатний до застосування протягом 6 годин після ресуспендування. Тривалість інфузії

30 хвилин.

Приготування розчину Інванзу для внутрішньом'язового введення пацієнтам віком від 13 років і старші

ПЕРЕД ВВЕДЕННЯМ ІНВАНЗ НЕОБХІДНО РЕСУСПЕНДУВАТИ.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г Інванзу[®], в 3,2 мл 1,0% або 2,0% лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій— **(без адреналіну)**. Добре потрусити флакон для розчинення вмісту.
2. Одразу ж набрати в шприц вміст флакона і ввести його шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у великий м'яз (наприклад, у сідничний м'яз або бокову частину стегна).
3. Ресуспендований внутрішньом'язовий розчин необхідно використати протягом 1 години після приготування.

Примітка. Цей ресуспендований розчин не можна вводити внутрішньовенно.

Приготування розчину Інванзу[®] для внутрішньовенного введення пацієнтам віком від 3 місяців до 12 років

НЕ ЗМІШУВАТИ І НЕ ВВОДИТИ РАЗОМ З ІНШИМИ ЛІКАМИ.

НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ РОЗЧИННИКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ДЕКСТРОЗУ (□-D-ГЛЮКОЗУ).

Перед введенням Інванз потрібно ресуспендувати, а потім розвести.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г Інванз у, в 10 мл одного з таких розчинників: вода для ін'єкцій, 0,9% хлориду натрію для ін'єкцій або бактеріостатична вода для ін'єкцій.
2. Добре потрусити для розчинення і одразу набрати об'єм, еквівалентний масі тіла 15 мг/кг (не перевищувати дози 1 г на добу), розчинити в 0,9% хлориду натрію 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 Інванзу[®] для внутрішньом'язового введення пацієнтам віком від 3 місяців до 12 років

Перед введенням Інванз необхідно ресуспендувати.

1. Ресуспендувати вміст флакона, який містить 1 г Інванзу[®], в 3,2 мл 1% або 2% лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій **(без адреналіну)**. Добре потрусити флакон для розчинення вмісту.
2. Швидко набрати в шприц об'єм, еквівалентний масі тіла 15 мг/кг (не перевищувати дози 1 г на добу), і ввести його шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у великий м'яз (наприклад, у сідничний м'яз або бокову частину стегна).
3. Ресуспендований внутрішньом'язовий розчин 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% хлориді натрію для ін'єкцій (див. розділ "Спосіб застосування та дози", *Інструкції для приготування розчину*), можна зберігати при кімнатній температурі (25°C) і використовувати протягом 6 годин або зберігати протягом 24 годин у холодильнику (5°C) і використовувати протягом 4 годин після виймання з холодильника.

Ресуспендований розчин для внутрішньом'язового введення необхідно використовувати протягом 1 години після приготування.

Розчини Інванзу[®] не слід заморозувати.

Лікарські препарати для парентерального введення перед застосуванням потрібно візуально оглянути для виявлення особливих часток або зміни забарвлення, завжди, коли розчин і флакон дозволяють це зробити. Забарвлення розчинів Інванзу[®] коливається від безбарвних до блідо-жовтих. Коливання забарвлення у цих межах не впливає на активність препарату.

Побічні реакції.

Дорослі пацієнти

Найчастіші небажані прояви, пов'язані із застосуванням препарату, які спостерігались у пацієнтів під час парентерального лікування ертапенемом, включали діарею (4,3%), венозні ускладнення у місці введення (3,9%), нудоту (2,9%) та головний біль (2,1%).

При парентеральному лікуванні пацієнтів ертапенемом повідомлялось про такі небажані прояви, пов'язані з застосуванням препарату:

Часті (1/100, 1/10)	Порушення нервової системи	Головний біль
	Судинні порушення	Постінфузійні ускладнення вен (флебіт/тромбофлебіт)
	Шлунково-кишкові порушення	Діарея, нудота, блювання
Нечасті (1/1000, 1/100)	Порушення нервової системи	Запаморочення, сонливість, безсоння, судоми, сплутаність свідомості
	Серцево-судинні розлади	Геморагії, артеріальна гіпотензія
	Порушення, пов'язані з дихальною системою, грудною кліткою і середостінням	Задишка
	Шлунково-кишкові порушення	Кандидоз ротової порожнини, запор, кисла відрижка, діарея, спричинена <i>C. difficile</i> , сухість в роті, диспепсія, анорексія
	Порушення, пов'язані зі шкірою та підшкірними тканинами	Еритема, свербіж
	Загальні порушення і зміни стану місця введення	Біль у животі, зміни смаку, слабкість/втома, кандидоз, набряки/набухання, гарячка, загальний біль, біль у грудях
	Порушення репродуктивної системи і молочної залози	Вагінальний свербіж

Пацієнти дитячого віку.

Загалом профіль безпеки був порівняний з таким у дорослих пацієнтів. У клінічних дослідженнях найпоширенішими небажаними клінічними проявами, пов'язаними з препаратом, про які повідомляли під час парентеральної терапії, були діарея (5,5%), біль у місці інфузії (5,5%) та еритема в місці інфузії (2,6%).

У пацієнтів дитячого віку, які отримували лікування ертапенемом, повідомляли про такі небажані прояви, пов'язані з препаратом:

Поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Шлунково-кишкові розлади	Діарея, блювання
	Загальні розлади і прояви в місці введення	Еритема в місці введення, біль у місці інфузії, флебіт у місці інфузії, набрякання в місці інфузії
	Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Висип

Під час парентеральної терапії у пацієнтів, які отримували Інванз[®], найчастішим пов'язаним з препаратом лабораторним порушенням було зменшення кількості нейтрофілів.

Іншими лабораторними порушеннями під час усього періоду лікування, а також 14-денного періоду подальшого спостереження були такі: підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, зменшення кількості лейкоцитів крові, збільшення кількості еозинофілів.

У клінічному дослідженні з лікування інфекцій діабетичної стопи, в якому 289 дорослих пацієнтів отримували ертапенем, профіль пов'язаних з препаратом небажаних лабораторних проявів був загалом подібним до такого, який спостерігали у попередніх клінічних дослідженнях.

Постмаркетинговий досвід

Повідомляли про такі небажані прояви при постмаркетинговому застосуванні:

Імунна система: анафілаксія, включаючи анафілактоїдні реакції (дуже рідкісні).

Нервова система: галюцинації (дуже рідкісні).

Вплив на лабораторні показники

Дорослі

Найчастішими пов'язаними із прийомом Інванзу® відхиленнями лабораторних показників були підвищення АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та кількості тромбоцитів.

До інших відхилень лабораторних аналізів, пов'язаних із застосуванням препарату, відносились наступні: підвищення прямого, непрямого й загального білірубину, кількості еозинофілів та моноцитів, часткового тромбопластинового часу, креатиніну та глюкози; зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів та лейкоцитів, зниження гематокриту, гемоглобіну та кількості тромбоцитів; збільшення кількості бактерій у сечі, азоту сечовини в сироватці крові, епітеліальних клітин у сечі, еритроцитів у сечі.

Діти

Найчастішими пов'язаними із прийомом Інванзу® відхиленнями лабораторних показників було зменшення кількості нейтрофілів.

У число інших відхилень лабораторних аналізів, пов'язаних із застосуванням препарату, входили наступні: підвищення АЛТ, АСТ, зменшення лейкоцитів, збільшення еозинофілів.

Передозування.

Немає спеціальної інформації щодо лікування передозування Інванзу®. Умисне передозування Інванзу® малоімовірне. Внутрішньовенне введення препарату в дозі 3 г на добу протягом 8 днів здоровим дорослим волонтерам не спричинювало значущих токсичних ефектів. У клінічних дослідженнях випадкове введення до 3 г на добу не призводило до клінічно вагомих небажаних проявів. У клінічних дослідженнях у пацієнтів дитячого віку внутрішньовенне введення єдиної дози 40 мг/кг маси тіла до максимальної дози 2 г не призводило до токсичних проявів.

У випадку передозування Інванз® потрібно відмінити і проводити симптоматичну терапію.

Інванз® можна видалити з організму шляхом гемодіалізу. Проте інформації щодо застосування гемодіалізу для лікування передозування немає.

Застосування у період вагітності і годування груддю.

Достатнього клінічного досвіду застосування препарату у вагітних жінок немає.

Інванз® слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли можлива користь виправдовує потенційний ризик для матері і плоду.

Застосування в період годування груддю

Ертапенем проникає в жіноче молоко (див. "Розподіл"). Інванз® Жінкам, які годують груддю, слід припинити годування на час застосування Інванзу®.

Діти.

Про безпеку та ефективність Інванзу® в пацієнтів віком від 3 місяців до 17 років свідчать докази, отримані в адекватних і добре контрольованих дослідженнях у дорослих, фармакокінетичні дані у пацієнтів дитячого віку, а також додаткові дані, отримані у дослідженнях з активним контролем у пацієнтів віком від 3 місяців до 17 років (див. розділ "Показання").

Зважаючи на відсутність даних, Інванз® не рекомендують немовлятам віком до 3 місяців.

Особливості застосування.

Повідомляли про серйозні та інколи летальні реакції гіперчутливості (анафілактичні) у пацієнтів, які отримували лікування бета-лактамами. Ці реакції більш імовірні в осіб, в яких в анамнезі спостерігалась реакція на множинні алергени. Повідомляли про осіб з гіперчутливістю до пеніциліну, в яких виникали тяжкі реакції гіперчутливості при лікуванні іншими бета-лактамами. Перед початком лікування Інванзом® потрібно ретельно опитати пацієнта про попередні реакції гіперчутливості на пеніциліни, цефалоспорины, інші бета-лактами, інші алергени. Якщо виникла алергічна реакція на Інванз®, слід негайно відмінити цей препарат.

Серйозні анафілактичні реакції потребують невідкладного лікування.

Тривале застосування Інванзу®, так само як інших антибіотиків, може спричинити надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. Важлива повторна оцінка стану хворого. Якщо під час лікування розвинулась суперінфекція, потрібно вжити відповідних заходів.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи ертапенем, повідомляли про псевдомембранозний коліт, який може коливатись від легкого до небезпечного для життя перебігу. Тому важливо розглядати можливість такого діагнозу у пацієнтів, які поступають з діареєю після введення антибактеріальних препаратів. Головною причиною “коліту, пов’язаного з антибіотиками”, найчастіше є токсин, що виробляється *Clostridium difficile*.

При внутрішньому введенні Інванзу® слід бути обережними, щоб уникнути його випадкового введення у кровоносну судину.

Застосування у пацієнтів літнього віку

У клінічних дослідженнях ефективність і безпека Інванзу® у літніх осіб (65 років) були порівнянні з такими у пацієнтів молодшого віку (<65 років).

Вплив на здатність до керування машиною та роботи з технікою.

Немає даних.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

При застосуванні ертапенему з пробенецидом останній конкурує за активну секрецію в ниркових каналцях і тим самим пригнічує виведення нирками ертапенему. Це призводить до незначного, але статистично вірогідного підвищення періоду напіввиведення (на 19%) та ступеня системної експозиції (на 25%). При застосуванні ертапенему разом з пробенецидом корекція дози непотрібна. У зв’язку з невеликим впливом на час напівжиття одночасне призначення пробенециду для продовження періоду напівжиття ертапенему не рекомендують.

Дослідження *in vitro* свідчать, що ертапенем не пригнічує транспорт дигоксину і вінбластину, медіатором якого є Р-глікопротеїн, і що ертапенем не є субстратом для цього транспорту. Дослідження *in vitro* на мікосомі печінки людини вказують, що ертапенем не пригнічує метаболізм, медіатором якого є будь-яка з шести головних ізоформ цитохромів Р450 (СYP) - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4. Взаємодія з іншими ліками, зумовлена пригніченням кліренсу препаратів, медіатором якого є Р-глікопротеїн або СYP, малоімовірна.

Спеціальних клінічних досліджень взаємодії з конкретними ліками, за винятком пробенециду, не проводили.

Є постмаркетингові дані про зниження рівня вальпроанової кислоти в плазмі крові при одночасному застосуванні із ертапенемом. Потрібно проводити ретельне спостереження за рівнем вальпроанової кислоти в плазмі крові при одночасному призначенні з ертапенемом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ертапенем активний в умовах *in vitro* проти широкого спектра грампозитивних і грамнегативних аеробних і анаеробних бактерій. Бактерицидна активність ертапенему зумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки через зв’язування ертапенему з пеніцилін-зв’язуючими білками (ПЗБ). В *Escherichia coli* він має сильний ступінь зв’язку з ПЗБ 1a, 1b, 2, 3, 4 і 5, причому переважно з ПЗБ 2 і 3. Ертапенем стійкий до гідролізу бета-лактамазами більшості класів, включаючи пеніцилінази, цефалоспоринози і бета-лактамази широкого спектра, але не метало-бета-лактамази.

Інванз® ефективний *in vitro* проти більшості штамів таких мікроорганізмів :

Аеробні і факультативно анаеробні грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus aureus (включаючи штами, які продукують бета-лактамазу),

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Streptococcus agalactiae,
Streptococcus pneumoniae,
Streptococcus pyogenes.

Примітка. Стафілококи, стійкі до метициліну, стійкі також до ертапенему. Стійкими до препарату є багато штамів *Enterococcus faecalis* та більшість штамів *Enterococcus faecium*.

Аеробні і факультативно анаеробні грамнегативні мікроорганізми:

Escherichia coli,
Haemophilus influenzae (включаючи штами, які продукують бета-лактамазу),
Klebsiella pneumoniae,
Moraxella catarrhalis,
Proteus mirabilis.

Анаеробні мікроорганізми:

Bacteroides fragilis та інші види групи *Bacteroides*,
Clostridium spp. (крім *C. difficile*),
Eubacterium spp.,
Peptostreptococcus spp.,
Porphyromonas asaccharolytica,
Prevotella spp.

Наведені далі дані отримані в умовах *in vitro*, але їх клінічне значення невідоме.

Інванз® при мінімальних пригнічуючих концентраціях (МПК) ≤ 2 мкг/мл активний проти більшості (≥ 90 %) штамів *Streptococcus* spp., включаючи *Streptococcus pneumoniae*, при ≤ 4 мкг/мл - проти більшості (≥ 90 %) штамів *Haemophilus* spp. і при ≤ 4 мкг/мл - проти більшості (≥ 90 %) штамів інших мікроорганізмів з наведеного нижче списку. Але безпека та ефективність Інванзу® для лікування клінічних інфекцій, спричинених цими мікроорганізмами, не встановлена в достатній кількості адекватних та добре контрольованих клінічних досліджень:

Аеробні і факультативно анаеробні грампозитивні мікроорганізми:

Staphylococcus spp., коагулазонегативні, чутливі до метициліну,
Streptococcus pneumoniae, стійкі до пеніциліну,
Streptococci viridans.

Примітка: стафілококи, стійкі до метициліну, стійкі також до Інванзу®. Стійкими є багато штамів *Enterococcus faecalis* і більшість штамів *Enterococcus faecium*.

Аеробні і факультативно анаеробні грамнегативні мікроорганізми:

Citrobacter freundii,
Enterobacter aerogenes,
Enterobacter cloacae,
Escherichia coli, яка продукує ESBLs,
Haemophilus parainfluenzae,
Klebsiella oxytoca,
Klebsiella pneumoniae, яка продукує ESBLs,
Morganella morganii,
Proteus vulgaris,
Serratia marcescens.

Примітка. Багато штамів перелічених вище мікроорганізмів з множинною стійкістю до інших антибіотиків, наприклад пеніцилінів, цефалоспоринів (у тому числі третього покоління) і аміноглікозидів, чутливі до Інванзу®.

Анаеробні мікроорганізми:

Fusobacterium spp.

Обумовлені значення МПК повинні бути інтерпретовані відповідно до критеріїв, що зазначені в Таблиці 1.

Таблиця 1.

Критерії чутливості для Ертапенему						
Мікроорганізми	Тест розведення (МПК в мкг/мл)			Дискодифузійний метод (Діаметр зони в мм)		
	Чутлив.	Помір.	Резист.	Чутлив.	Помір.	Резист.
Аероби та факультативні анаероби, крім <i>Streptococcus</i> spp. та <i>Haemophilus</i> spp.	≤4	8	≥16	≥16	13-15	≤12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	≤2 ^b	-	-	≥19 ^{c,d}	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. Крім <i>S. Pneumophilus</i> ^a	≤2 ^c	-	-	≥19 ^{c,f}	-	-
<i>Haemophilus</i> spp. ^a	≤4 ^g	-	-	≥18 ^h	-	-
Анаероби	≤4 ⁱ	8	>16	-	-	-

a Відсутність у цей час даних про резистентні штами не дає можливості визначити будь-яку категорію інакше як "чутливі". Якщо при дослідженні штаму результати МПК можна трактувати як "нечутливі", ці штами вимагають подальшого дослідження.

b *Streptococcus pneumoniae*, чутливі до пеніциліну (МПК ≤0,06 мкг/мл), можуть уважатися чутливими до ертапенему. Тестування ізолятів із проміжною чутливістю до пеніциліну або пеніцилін-резистентних ізолятів на чутливість до ертапенему не рекомендується, оскільки надійні критерії інтерпретації для ертапенему відсутні.

c Ці стандарти інтерпретації діаметру зон можуть застосовуватися тільки до тестів з використанням агару Мюллера-Хінтона з додаванням 5% крові барана, що інокульований суспензією чистих колоній з інкубацією в 5 % 32 при 35° С протягом 20-24 годин.

d Ізоляти *Streptococcus pneumoniae* повинні досліджуватися з використанням 1 мкг оксацилінового диску. Ізоляти з розмірами зони ≥20 мм чутливі до пеніциліну й можуть уважатися чутливими до ертапенему.

e *Streptococcus* spp., які чутливі до пеніциліну (МПК ≤0.12 мкг/мл), можуть уважатися чутливими до ертапенему. Тестування ізолятів із проміжною чутливістю до пеніциліну або пеніцилін-резистентних ізолятів на чутливість до ертапенему не рекомендується, оскільки надійні критерії інтерпретації для ертапенему відсутні.

f *Streptococcus* spp. повинні тестуватися за допомогою диска з 10 ОД пеніциліну. Ізоляти з розмірами зони ≥ 28 мм чутливі до пеніциліну та можуть уважатися чутливими до ертапенему.

g Ці стандарти інтерпретації можуть застосовуватися до процедури мікродилуції бульйону з використанням *Haemophilus* тест-середовища *Haemophilus* Test Medium (НТМ), що інокульоване суспензією чистих колоній з інкубацією на повітрі при температурі протягом 20-24 годин.

h Ці діаметри зон можуть застосовуватися до тестів з використанням дискодифузійного методу на НТМ агарі, що інокульований суспензією чистих колоній з інкубацією в 5 % CO₂ при 35° С протягом 16-18 годин.

i Ці стандарти інтерпретації можуть застосовуватися тільки до ділюції агару з використанням агару *Brusella*, з додаванням геміну, вітаміну К1 і 5 % дефібрированої або гемолізованої крові барана, що інокульований суспензією чистих колоній або 6-24-годинної свіжої культури в збагаченому тюгліколятом середовищі приінкубації в анаеробному контейнері або камері при 35-37° С протягом 42-48 годин.

Фармакокінетика.**Абсорбція**

Ертапенем, розчинений у 1 % або 2 % розчині лідокаїну, добре абсорбується після внутрішньом'язового застосування у рекомендованій дозі 1 г. Середня біодоступність становить приблизно 92 %. Після внутрішньом'язового застосування у дозі 1 г на добу середні пікові концентрації в плазмі (С_{max}) досягаються приблизно через 2 години.

Розподіл

Ертапенем активно зв'язується з протеїнами плазми людини. Зв'язування ертапенему з протеїнами зменшується по мірі збільшення концентрацій у плазмі: від приблизно 95% зв'язування при приблизній концентрації в плазмі <100 (мкг)/мл до приблизно 85% зв'язування при приблизній концентрації в плазмі 300 мкг/мл.

Середні концентрації (мкг/мл) у плазмі ертапенему після одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії дози 1 г або 2 г та внутрішньом'язового введення разової дози 1 г здоровим молодим дорослим випробуваним представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2.

Концентрація ертапенему в плазмі після введення разової дози									
Доза - Спосіб введення	Середні концентрації в плазмі (мкг/мл)								
	0,5 г	1 г	2 г	4 г	6 г	8 г	12 г	18 г	24 г
1 г - внутрішньовенно*	155	115	83	48	31	20	9	3	1
1 г – внутрішньом'язово	33	53	67	57	40	27	13	4	2
2 г - внутрішньовенно *	283	202	145	86	58	36	16	5	2

* внутрішньовенна інфузія робилася при постійній швидкості протягом 30 хв.

Площа під фармакокінетичною кривою концентрація-час ертапенему в плазмі (AUC) у дорослих пацієнтів збільшується майже прямо пропорційно дозі в діапазоні доз від 0,5 г до 2 г.

Кумуляції ертапенему в дорослих пацієнтів після багаторазового внутрішньовенного введення доз у діапазоні від 0,5 г до 2 г на день або внутрішньом'язового введення по 1 г на день не спостерігається.

Середні концентрації (мкг/мл) у плазмі ертапенему у дітей представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3.

Концентрація ертапенему в плазмі у дітей після введення разової дози								
Вік/ доза	Середні концентрації в плазмі (мкг/мл)							
	0,5 г	1 г	2 г	4 г	6 г	8 г	12 г	24 г
3 – 23 місяці								
(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 років								
(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 років								
(15 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
* - внутрішньовенна інфузія робилася при постійній швидкості протягом 30 хв.								
** - до максимальної дози 1 г/доба								
*** - до максимальної дози 2 г/ доба								

Об'єм розподілу ертапенему в дорослих пацієнтів приблизно 8 літрів (0,11 л/кг), у дітей віком від 3 місяців до 12 років 0,2 л/кг і близько 0,16 л/кг у дітей віком 13-17 років.

Концентрація ертапенему в грудному молоці жінок, що годують (5 осіб), яка визначалася щоденно у випадкових тимчасових точках протягом 5 днів підряд після останнього внутрішньовенного введення дози 1 г становила: в останній день лікування (через 5-14 днів після пологів) < 0,38 мкг/мл. До 5-го дня після припинення лікування концентрація ертапенему в 4 жінок була невизначена, а в 1 жінки виявлялися слідові кількості (< 0,13 мкг/мл).

Ертапенем не пригнічує транспорт дигоксину та вінбластину, опосередкований Р- глікопротеїном, і сам не є субстратом цього транспорту (див. розділ Взаємодія з іншими лікарськими засобами).

Метаболізм

Після внутрішньовенної інфузії радіомаркованого ертапенему в дозі 1 г радіоактивність плазми складається переважно (на 94%) з ертапенему. Найважливішим метаболітом ертапенему є похідна з відкритим кільцем, сформована при гідролізі бета-лактамного кільця.

Дослідження *in vitro* вказують, що в мікросомах печінки людини ертапенем не пригнічує метаболізм, медіатором якого є будь-який з шести великих ізоформ цитохромів Р450 (СYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4.

Елімінація

Ертапенем елінується переважно нирками. Середній період напіввиведення в плазмі у дітей віком 13-17 років становить приблизно 4 години, у дітей віком від 3 місяців до 2-х років - приблизно 2,5 години. Середній період напіввиведення в плазмі у здорових молодих дорослих осіб становить приблизно 4 години.

Після введення внутрішньовенно 1 г радіомаркованого ертапенему здоровим молодим дорослим особам приблизно 80% препарату виводиться з сечею і 10% - з фекаліями. 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, що отримували внутрішньовенну дозу 1 г, середня концентрація ертапенему в сечі протягом 0-2 год. після введення цієї дози перевищує 984 мкг/мл, а протягом 12-24 год. після введення цієї дози перевищує 52 мкг/мл.

Особливі групи пацієнтів

Концентрації в плазмі ертапенему однакові у чоловіків і жінок.

Концентрації в плазмі після введення внутрішньовенно 1 г і 2 г ертапенему незначно вищі (відповідно

Сторінка 11 з 12. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України на 39% і 22%) у літніх осіб (віком 65 років) порівняно з пацієнтами трохи молодшого віку (<65 років). Не потрібна корекція дози у літніх пацієнтів.

Пацієнти дитячого віку

Концентрації ертапенему в плазмі після введення внутрішньовенно дози 1 г один раз на добу порівнянні у пацієнтів дитячого віку 13-17 років і дорослих.

Після введення дози 20 мг/кг (до максимальної дози 1 г) величини фармакокінетичних параметрів у пацієнтів віком від 13 до 17 років були загалом порівнянні з такими у здорових молодих дорослих осіб. Співвідношення площі під кривою (пацієнтів віком від 13 до 17 років і дорослих), концентрація наприкінці інфузії і концентрація всередині інтервалу дозування становили відповідно 0.99, 1.20 і 0.84. Концентрації в плазмі всередині інтервалу дозування після одноразового введення дози ертапенему 15 мг/кг внутрішньовенно у пацієнтів віком від 3 місяців до 12 років порівнянні з концентрацією у плазмі всередині інтервалу дозування після введення дорослим дози 1 г один раз на добу внутрішньовенно. Плазмовий кліренс (мл/хв/кг) ертапенему в пацієнтів віком від 3 місяців до 12 років приблизно удвічі більший, ніж такий у дорослих. Після введення дози 15 мг/кг величина площі під кривою (подвоєна на модель режиму дозування двічі на день, тобто, при експозиції 30 мг/кг/добу) у пацієнтів віком від 3 місяців до 12 років була порівнянна з такою у молодих здорових дорослих, які отримували дозу ертапенему 1 г внутрішньовенно.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Фармакокінетика ертапенему в хворих з печінковою недостатністю не вивчалася. У зв'язку з невеликою інтенсивністю метаболізму препарату в печінці можна чекати, що порушення її функції не повинно впливати на фармакокінетику ертапенему та корекція режиму дозування у хворих з печінковою недостатністю не потрібна.

Пацієнти із нирковою недостатністю.

Після однократного в/в введення 1 г ертапенему AUC у хворих із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну Cl_{Cr} 60-90 мл/хв/1,73 м²) не відрізняється від такої в здорових випробуваних (у віці від 25 до 82 років).

У хворих з помірною нирковою недостатністю (Cl_{Cr} 31-59 мл/хв/1,73 м²) AUC збільшена приблизно в 1,5 разу в порівнянні зі здоровими випробуваними.

У хворих з важкою нирковою недостатністю (Cl_{Cr} 5-30 мл/хв/1,73 м²) AUC збільшена приблизно в 2,6 разу в порівнянні зі здоровими випробуваними.

У хворих з термінальною стадією ниркової недостатності (Cl_{Cr} <10 мл/хв/1,73 м²) AUC збільшена приблизно в 2,9 разу в порівнянні зі здоровими випробуваними. Після однократного в/в введення разової дози 1 г ертапенему безпосередньо перед сеансом гемодіалізу приблизно 30 % уведеної дози визначається в діалізаті.

Хворим з важкою та термінальною нирковою недостатністю рекомендується проводити корекцію режиму дозування (див. розділ "Спосіб застосування та дози").

Фармацевтичні характеристики

основні фізико-хімічні властивості:

порошок або однорідна маса білого або майже білого кольору.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Скляний флакон об'ємом 20 мл, що закупорений гумовою пробкою сірого кольору та обтиснутий алюмінієвим кільцем з пластиковою кришкою білого кольору.

По 1 або 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп и Доум/ Merck Sharp & Dohme.

Місцезнаходження.

Laboratories Merck Sharp & Dohme – Chibret, Clementel Plant, 200 Boulevard Etienne Clementel, 63963 Clermont-Ferrand, France.

– Див. Інструкцію для застосування лідокаїну HCl.