МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Имипенем+Циластатин-Виал

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Имипенем+Циластатин-Виал

Международное непатентованное или группировочное наименование:
имипенем+[циластатин]

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 флакон

***Действующие вещества*:** имипенема моногидрат – 530,7 мг, в пересчете на имипенем – 500 мг; циластатин натрия – 530,1 мг, в пересчете на циластатин – 500 мг;

Вспомогательное вещество: натрия гидрокарбонат – 20,0 мг.

Описание: белый или белый с желтоватым оттенком порошок

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем+дегидропептидазы блокатор

Код АТХ: J01DH51

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Имипенем+Циластатин-Виал - состоит из двух компонентов: 1) имипенема, первого представителя нового класса бета-лактамных антибиотиков – тиенамицинов; и 2) циластатина натрия – специфического фермента-ингибитора, тормозящего метаболизм имипенема в почках и значительно увеличивающего концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

Имипенем является ингибитором синтеза клеточной стенки бактерий и обладает бактерицидным действием по отношению к широкому спектру патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов как аэробных, так и анаэробных.

Устойчивость препарата Имипенем+Циластатин-Виал к расщеплению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его эффективность в отношении многих микроорганизмов,

125868

таких как *Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Enterobacter spp.,* которые устойчивы к действию большинства бета-лактамных антибиотиков.

Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, но угнетает бета-лактамазу бактерий.

Антибактериальный спектр препарата охватывает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы.

Спектр противомикробной чувствительности имипенема *in vivo* и *in vitro*:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecalis (*Enterococcus faecium* не чувствителен *in vitro*),

Staphylococcus aureus, включая пенициллиназообразующие штаммы,

Staphylococcus epidermidis, включая пенициллиназообразующие штаммы (метициллин-резистентные стафилококки нечувствительны к имипенему),

Streptococcus agalactiae (стрептококки группы B),

Streptococcus pneumoniae,

Streptococcus pyogenes;

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter spp.,

Citrobacter spp.,

Enterobacter spp.,

Escherichia coli,

Gardnerella vaginalis,

Haemophilus influenzae,

Haemophilus parainfluenzae,

Klebsiella spp.,

Morganella morganii,

Proteus vulgaris,

Providencia rettgeri,

Pseudomonas aeruginosa (имипенем неактивен *in vitro* против *Stenotrophomonas* (ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas) maltophilia* и некоторых штаммов *Burkholderia cepacia*),

Serratia spp., включая *Serratia marcescens;*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Bifidobacterium spp.,

Clostridium spp.,

Eubacterium spp.,

Peptococcus spp.,

Peptostreptococcus spp.,

Propionibacterium spp;

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis,

Fusobacterium spp.

Чувствительные *in vitro* следующие микроорганизмы (клиническая эффективность не установлена):

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus spp.,

Listeria monocytogenes,

Nocardia spp.,

Staphylococcus saprophyticus,

Streptococcus spp. групп C, G и группы Viridans;

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Aeromonas hydrophila,

Alcaligenes spp.,

Capnocytophaga spp.,

Haemophilus ducreyi,

Neisseria gonorrhoeae, включая пенициллиназообразующие штаммы,

Pasteurella spp.,

Providencia stuartii;

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Prevotella bivia,

Prevotella disiens,

Prevotella melaninogenica,

Veillonella spp.

In vitro действует синергидно с аминогликозидами в отношении некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa.*

Фармакокинетика

После внутривенного (в/в) введения препарата время достижения максимальной концентрации (TCmax) в плазме составляет 20 минут для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация (Cmax) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл для имипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения имипенема+[циластатин] в течение 4-6 часов Cmax имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Связь с белками плазмы составляет для имипенема 20%, для циластатина - 40%. Период

125868

полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час. Примерно 70% введенного в/в имипенема выводится почками в течение 10 ч. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 ч после в/в введения имипенема+[циластатин]. Около 80-70% циластатина выводится почками в течение 10 ч после в/в введения имипенема+[циластатин].

При в/в введении имипенема+[циластатин] через каждые 6 ч пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема или циластатина в плазме или моче не наблюдали.

После в/в введения имипенема+[циластатин] в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентрации имипенема в тканях и средах организма человека:

Ткань или среда	Концентрация имипенема (мкг/мл или мкг/г)	Время измерения (ч)
Стекловидное тело глазного яблока	3,4	3,5
Внутриглазная жидкость	2,99	2,0
Ткань легкого	5,6	1,0
Мокрота	2,1	1,0
Плевральная жидкость	22,0	1,0
Перитонеальная жидкость	23,9	2,0
Желчь	5,3	2,25
Ликвор (без воспаления)	1,0	4,0
Ликвор (при воспалении)	2,6	2,0
Секрет предстательной железы	0,2	1,0-1,5
Ткань предстательной железы	5,3	1,0-2,75
Фаллопиевы трубы	13,6	1,0
Эндометрий	11,1	1,0
Миометрий	5,0	1,0
Костная ткань	2,6	1,0
Интерстициальная жидкость	16,4	1,0
Кожа	4,4	1,0
Соединительная ткань	4,4	1,0

Показания к применению

Препарат применяется для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к имипенему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериального возбудителя:

125868

- инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella spp., Serratia marcescens*;
- инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные), вызванные *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa*;
- интраабдоминальные инфекции, вызванные *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp.;*
- гинекологические инфекции, вызванные *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Streptococcus agalactiae (стрептококки группы В), Enterobacter spp., Gardnerella vaginalis, Klebsiella spp., Proteus spp., Bifidobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis.;*
- бактериальная септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis.;*
- инфекции костей и суставов, вызванные *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa.;*
- инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp.;*
- инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы);

125868

Профилактика послеоперационных осложнений у пациентов группы риска с высокой вероятностью развития послеоперационного инфекционного осложнения, а также у пациентов с высоким риском интраоперационного инфицирования в ходе хирургического вмешательства.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; повышенная чувствительность другим карбапенемам; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые другие бета-лактамные антибиотики (например, пенициллины и цефалоспорины); дети до 3 мес; дети с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл); пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 5 мл/мин/1.73 м^2 (за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ).

С осторожностью

Заболевания центральной нервной системы, при КК менее 70 мл/мин/1.73 м^2, пациентам, находящимся на гемодиализе, пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, псевдомембранозный колит.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат следует применять во время беременности только в том случае, если возможная польза от лечения для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Имипенем обнаруживается в грудном молоке человека. Если применение препарата признается необходимым, то кормление ребенка грудным молоком следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в) капельно. Лекарственная форма для внутривенного применения не должна вводиться внутримышечно.

В рекомендациях по дозированию препарата указано количество имипенема, подлежащего введению.

Расчет общей суточной дозы препарата должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяется на несколько применений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов, функции почек и массы тела пациента.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек

Приведенные ниже дозы (Таблица 1) рассчитаны для взрослых пациентов с массой тела

125868

70 кг и более и КК 70 мл/мин/1.73 $м^2$ и более. Для взрослых пациентов с КК менее 70 мл/мин/1.73 $м^2$ и/или меньшей массой тела следует пропорционально снизить дозу препарата. Особенно важно снижение дозы в зависимости от массы тела у тех пациентов, у которых масса значительно ниже 70 кг, и/или имеется умеренно выраженная или тяжелая почечная недостаточность.

Средняя терапевтическая суточная доза составляет 1-2 г имипенема, разделенная на 3-4 введения. Для лечения инфекций средней тяжести препарат может также применяться в дозе 1 г дважды в день.

В случае инфекций, вызванных менее чувствительными микроорганизмами, суточная доза препарата может быть увеличена до максимальной – 4 г (имипенема) в день или 50 мг/кг в зависимости от того, какая доза будет меньше.

Каждая доза препарата меньше или равная 500 мг должна вводиться в/в капельно в течение 20-30 мин. Каждая доза свыше 500 мг должна вводиться в/в капельно в течение в течение 40-60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования препарата взрослым пациентам с нормальной функцией почек и массой тела ≥70 кг*

Степень тяжести инфекции	Доза имипенема	Перерыв между инфузиями	Общая суточная доза
Легкая	250 мг	6 ч	1,0 г
Средняя	500 мг 1000 мг	8 ч 12 ч	1,5 г 2,0 г
Тяжелая (чувствительные микроорганизмы)	500 мг	6 ч	2,0 г
Тяжелая и/или угрожающая жизни, вызванная менее чувствительными микроорганизмами (в первую очередь некоторыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa*	1000 мг 1000 мг	8 ч 6 ч	3,0 г 4,0 г

* у пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

В связи с высокой антимикробной активность имипенема+[циластатин] рекомендуется, чтобы общая суточная доза препарата не превышала 50 мг/кг или 4 г (имипенема)/день в зависимости от того, какая доза будет меньше. Хотя пациенты с муковисцидозом с нормальной почечной функцией получали лечение в дозе 90 мг/кг в день, разделенной на

125868

несколько введений, общая доза не превышала 4 г (имипенема) в день.

Имипенем+[циластатин] успешно применялся в монотерапии онкологических пациентов с ослабленным иммунитетом в случае подтвержденных или предполагаемых инфекций, например, сепсиса.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек

Для коррекции дозы препарата при лечении взрослых пациентов с нарушенной функцией почек необходимо:

- основываясь на характеристиках инфекции, выбрать из Таблицы 1 общую суточную дозу препарата;
- из Таблицы 2 подобрать соответствующую уменьшенную дозу препарата, исходя из суточной дозы (Таблица 1) и КК данного пациента (для расчета времени инфузии см. раздел «Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек»);
- из Таблицы 3 выбрать в левом столбце значение массы тела, ближайшее к массе тела пациента (кг).

Таблица 2. Режим дозирования препарата взрослым пациентам с нарушенной функцией почек и массой тела ≥ 70 кг*

Общая суточная доза имипенема из Таблицы 1	**Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м^2)**		
	41-70	**21-40**	**6-20**
1,0 г в день	по 250 мг через 8 ч	по 250 мг через 12 ч	по 250 мг через 12 ч
1,5 г в день	по 250 мг через 6 ч	по 250 мг через 8 ч	по 250 мг через 12 ч
2,0 г в день	по 500 мг через 8 ч	по 250 мг через 6 ч	по 250 мг через 12 ч
3,0 г в день	по 500 мг через 6 ч	по 500 мг через 8 ч	по 500 мг через 12 ч
4,0 г в день	по 750 мг через 8 ч	по 500 мг через 6 ч	по 500 мг через 12 ч

*у пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

Таблица 3. Режим дозирования препарата взрослым пациентам нарушенной функцией почек и/или массой тела менее 70 кг

Максимальная суточная доза 1,0 г

Масса тела, кг	**Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м^2**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч	250 мг через 12 ч
60	250 мг через 8 ч	125 мг через 6 ч	250 мг через 12 ч	125 мг через 12 ч

125868

50	125 мг через 6 ч	125 мг через 6 ч	125 мг через 8 ч	125 мг через 12 ч
40	125 мг через 6 ч	125 мг через 8 ч	125 мг через 12 ч	125 мг через 12 ч
30	125 мг через 8 ч	125 мг через 8 ч	125 мг через 12 ч	125 мг через 12 ч

Максимальная суточная доза 1,5 г

Масса тела, кг	**Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м^2**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	500 мг через 8 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч
60	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч
50	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч	250 мг через 12 ч
40	250 мг через 8 ч	125 мг через 6 ч	125 мг через 8 ч	125 мг через 12 ч
30	125 мг через 6 ч	125 мг через 8 ч	125 мг через 8 ч	125 мг через 12 ч

Максимальная суточная доза 2,0 г

Масса тела, кг	**Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м^2**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	500 мг через 6 ч	500 мг через 8 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 12 ч
60	500 мг через 8 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч
50	250 мг через 6 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч
40	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч	250 мг через 12 ч
30	250 мг через 8 ч	125 мг через 6 ч	125 мг через 8 ч	125 мг через 12 ч

Максимальная суточная доза 3,0 г

Масса тела, кг	**Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м^2**			
	≥71	**41-70**	**21-40**	**6-20**
≥70	1000 мг через 8 ч	500 мг через 6 ч	500 мг через 8 ч	500 мг через 12 ч
60	750 мг через 8 ч	500 мг через 8 ч	500 мг через 8 ч	500 мг через 12 ч
50	500 мг через 6 ч	500 мг через 8 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 12 ч
40	500 мг через 8 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч
30	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч

125868

Максимальная суточная доза 4,0 г

Масса тела, кг	Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м^2			
	≥71	41-70	21-40	6-20
≥70	1000 мг через 6 ч	750 мг через 8 ч	500 мг через 6 ч	500 мг через 12 ч
60	1000 мг через 8 ч	750 мг через 8 ч	500 мг через 8 ч	500 мг через 12 ч
50	750 мг через 8 ч	500 мг через 6 ч	500 мг через 8 ч	500 мг через 12 ч
40	500 мг через 6 ч	500 мг через 8 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 12 ч
30	500 мг через 8 ч	250 мг через 6 ч	250 мг через 8 ч	250 мг через 12 ч

При введении дозы 500 мг пациентам с КК 6-20 мл/мин/1,73 м^2 возможно увеличение риска развития судорог.

Препарат не следует вводить пациентам с КК менее 5 мл/мин/1,73 м^2 за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ.

Гемодиализ

При лечении взрослых пациентов с КК менее 5 мл/мин/1.73 м^2, находящихся на гемодиализе, следует применять рекомендации по режиму дозирования для пациентов с КК 6-20 мл/мин/1,73 м^2 (см. раздел «Лечение: Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек»).

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат должен вводиться пациентам после гемодиализа и затем через 12-ти часовые интервалы с момента завершения процедуры. За такими пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение. Применение препарата у взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «С осторожностью»),

В настоящее время нет достаточных данных для того, чтобы рекомендовать препарат пациентам, находящимся на перитонеальном диализе.

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется. Состояние почек у пожилых пациентов не может быть в полной мере определено только на основании измерения уровня остаточного азота крови или креатинина. Для подбора дозировок таким пациентам рекомендуется определение клиренса креатинина.

125868

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется.

Профилактика: режим дозирования для взрослых пациентов

Для профилактики послеоперационных инфекций у взрослых препарат следует вводить в дозе 1 г во время вводной анестезии и затем 1 г через 3 ч. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска развития инфекции (например, операция на толстой и прямой кишке) дополнительно вводят по 500 мг через 8 и 16 ч после вводного наркоза.

Схема дозирования для детей с 3-х месячного возраста

Для детей рекомендуется следующая схема дозирования:

- *Детям с массой тела 40 кг и более* - те же дозы, что и взрослым.
- *Детям старше 3 месяцев и с массой тела менее 40 кг* – 15 мг/кг с 6-часовыми интервалами. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

Препарат не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибактериальных препаратов.

Правила приготовления растворов

Препарат нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам.

Препарат обладает химической несовместимостью с молочной кислотой (лактатом) и не должен готовиться на основе растворителей, содержащих лактат. Однако, внутривенно препарат может вводиться через ту же инфузионную систему, что и раствор, содержащий лактат.

Раствор препарата Имипенем+Циластатин-Виал приготавливается в соответствии с приведенной ниже Таблицей 4.

Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

Таблица 4. Приготовление раствора препарата Имипенем+Циластатин-Виал для внутривенных инфузий

Доза препарата Имипенем+Циластатин-Виал (мг имипенема)	Объем добавляемого растворителя (мл)	Средняя концентрация инфузионного раствора Имипенем+Циластатин-Виал (мг/мл имипенема)
500	100	5

Для флакона 20 мл

Во флакон с препаратом Имипенем+Циластатин-Виал предварительно необходимо добавить 10 мл соответствующего растворителя из перечня, представленного в Таблице 5.

Полученную первичную суспензию необходимо тщательно встряхнуть и добавить в инфузионный флакон, содержащий 90 мл инфузионного растворителя.

Первичную суспензию нельзя использовать для введения!

Для полного переноса препарата процедуру необходимо повторить, добавив во флакон с остатками порошка 10 мл ранее полученного раствора из инфузионного флакона. Полученную суспензию необходимо тщательно встряхнуть и добавить в инфузионный флакон, содержащий 90 мл инфузионного растворителя. Общий объем растворителя – 100 мл. Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

В Таблице 5 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Имипенем+Циластатин-Виал, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

Таблица 5

Растворитель	Срок стабильности препарата	
	Комнатная температура (25°С)	Холодильник (4°С)
0,9% раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы	4 часа	24 часа
10% раствор декстрозы	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы и 0,9% раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы и 0,45% раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы и 0,225% раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы и 0,15% раствор калия хлорида	4 часа	24 часа
5% и 10% раствор маннитола	4 часа	24 часа

Побочное действие

В клинических исследованиях имипенема+[циластатин] внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными побочными эффектами, вероятно связанными с применением имипенема+[циластатин], были тошнота (2%), диарея (1,8%), рвота (1,5%), сыпь (0,9%), лихорадка (0,5%), снижение артериального давления (0,4%), судороги (0,4%), головокружение (0,3%), зуд (0,3%), крапивница (0,2%),

сонливость (0,2%). Наиболее частыми местными побочными эффектами были флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте введения (0,7%), эритема в месте введения (0,4%), и рубцевание стенки вен (0,2%). Также часто сообщалось о повышение активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Ниже перечислены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, классифицированные по частоте: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 до <1/10), нечастые (≥1/1000 до <1/100), редкие (≥1/10 000 до <1/1000), очень редкие (<1/10 000), частота неизвестна.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редкие: псевдомембранозный колит, кандидоз.

Очень редкие: гастроэнтерит.

Со стороны крови и лимфатической системы

Частые: эозинофилия.

Нечастые: панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Редкие: агранулоцитоз.

Очень редкие: угнетение функции красного ростка костного мозга, гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы

Редкие: анафилактические реакции.

Со стороны психики

Нечастые: психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания.

Со стороны нервной системы

Нечастые: судороги, миоклония, головокружение, сонливость.

Редкие: энцефалопатия, тремор, извращение вкуса, парестезии.

Очень редкие: обострение миастении, головная боль.

Частота неизвестна: ажитация, дискинезия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редкие: снижение слуха.

Очень редкие: звон в ушах, вертиго.

Со стороны сердца

Очень редкие: ощущение сердцебиения, тахикардия, цианоз.

Со стороны сосудов

Частые: тромбофлебит.

Нечастые: снижение артериального давления.

Очень редкие: «приливы».

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редкие: одышка, гипервентиляция, боль в горле.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: тошнота, рвота, диарея. Тошнота и/или рвота при применении имипенема+[циластатин] чаще наблюдалась у пациентов с гранулоцитопенией.

Редкие: окрашивание зубов и/или языка.

Очень редкие: геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Редкие: гепатит, печеночная недостаточность.

Очень редкие: фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: сыпь (в том числе экзантематозная).

Нечастые: зуд, крапивница.

Редкие: токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит.

Очень редкие: гипергидроз, изменения структуры кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редкие: полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Редкие: острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль имипенема+[циластатин] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

Со стороны половых органов и молочной железы

Очень редкие: генитальный зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечастые: лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата.

Очень редкие: чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

Лабораторные показатели

Частые: повышение активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Нечастые: положительный прямой тест Кумбса, удлинение протромбинового времени,

125868

снижение гемоглобина, повышение концентрации сывороточного билирубина, повышение сывороточного креатинина, повышение концентрации азота мочевины крови.

Дети (старше 3-х месяцев): в киническом исследовании с участием 178 детей старше 3-х месяцев наблюдавшиеся побочные эффекты были сопоставимы с побочными, зарегистрированными у взрослых пациентов.

Передозировка

Симптомы: соответствуют профилю побочных реакций и могут включать судороги, спутанность сознания, тремор, тошноту, рвоту, снижение артериального давления, брадикардию.

Лечение: специальной информации нет. В случае передозировки рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин натрия выводится посредством гемодиализа. Однако, эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении с ганцикловиром повышается риск развития генерализованных судорог. Эти препараты нельзя применять одновременно, за исключением тех случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Одновременное применение с пробенецидом сопровождается минимальным увеличением плазменной концентрации и периода полувыведения имипенема, в связи с чем одновременное применение пробенецида и имипенема+[циластатин] не рекомендуется.

Одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит к снижению плазменной 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 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»).

Одновременное применение антибактериальных препаратов с варфарином может усиливать его антикоагулянтное действие. Имеются многочисленные сообщения об усилении антикоагулянтного эффекта принимаемых перорально антикоагулянтов,

125868

включая варфарин, у пациентов, одновременно принимающих антибактериальные препараты. Риск может варьироваться в зависимости от инфекционного агента, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние антибиотиков на увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуется периодически контролировать значение МНО в течение и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

Препарат не следует смешивать с другими антибактериальными препаратами, при этом разрешено одновременное – изолированное – введение с другими антибактериальными препаратами (например, аминогликозидами).

Особые указания

Внутривенный путь введения препарата предпочтительно использовать на начальных этапах лечения бактериального сепсиса, эндокардита и других тяжелых или угрожающих жизни инфекций, в том числе инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, и в случаях значительных физиологических нарушений, например, шока.

Препарат содержит 20 мг натрия.

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро приобрести резистентность к имипенему в процессе лечения. Вследствие этого в процессе лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой, рекомендуется проводить периодические тесты на чувствительность к антибиотику сообразно клинической ситуации.

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности имипенема в клинической практике препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании региональных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Имеются данные о частичной перекрестной аллергии при применении импенема+[циластатин] и других бета-лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Для большинства антибиотиков группы бета-лактамов сообщалось о возможности развития тяжелых реакций (включая анафилаксию). Перед началом терапии должен быть собран тщательный анамнез на предмет предыдущих аллергических реакций

125868

на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции препарат следует немедленно отменить и принять соответствующие меры.

Одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит к снижению плазменной концентрации вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Увеличение дозы вальпроевой кислоты или дивальпроата натрия может оказаться недостаточным для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение имипенема 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 может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении почти всех антибактериальных препаратов возможно развитие псевдомембранозного колита, который по тяжести может варьировать от легкого до опасного для жизни. В связи с этим пациентам, имеющим в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, в особенности колит, антибиотики следует назначать с осторожностью. Важно рассматривать возможность такого диагноза, как псевдомембранозный колит, у пациентов, поступающих с диареей после применения антибактериальных препаратов. Хотя исследования показывают, что главной причиной «колита, связанного с антибиотиками», является токсин, вырабатываемый *Clostridium difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности препарата, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату Имипенем+Циластатин-Виал отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Имипенем+Циластатин-Виал не подходит для терапии подобных инфекций, за исключением тех случаев, когда патогенный микроорганизм был идентифицирован и были определены показатели его чувствительности, или же существует очень высокая

вероятность, что потенциальный патогенный микроорганизм (или группа микроорганизмов) может ответить на существующую терапию. Одновременное применение с соответствующим препаратом, обладающим анти-MRSA активностью, может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, в пределах разрешенных показаний для применения препарата. Одновременное применение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa,* в пределах разрешенных показаний для применения препарата Имипенем+Циластатин-Виал (см. раздел «Показания к применению»).

Функция печени

Вследствие риска развития печеночной токсичности (повышение активности трансаминаз, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит) при применении препарата следует тщательно контролировать функции печени.

У пациентов с заболеваниями печени следует контролировать состояние функции печени в период применения препарата. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система

Как и в случае применения других бета-лактамных антибиотиков, имелись сообщения о побочных реакциях со стороны центральной нервной системы (ЦНС): миоклония, состояния спутанности сознания и судороги, особенно в тех случаях, когда были превышены дозы, рекомендованные с учетом функции почек и массы тела. Обычно подобные явления отмечались у пациентов с поражением ЦНС (травмами головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата. В связи с этим, в особенности у подобных пациентов, крайне необходимо строго придерживаться рекомендуемых доз (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию.

При возникновении тремора, миоклонии или судорог, пациентов следует направить на неврологическое обследование и назначить противосудорожную терапию, если она еще не была начата. Если симптомы со стороны ЦНС сохраняются, то следует уменьшить дозу препарата или отменить его.

Препарат не следует вводить пациентам с КК $\leq$ 5 мл/мин/1,73 м^2 за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ. Применение препарата пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

Применение у детей

У детей старше 3-х месяцев препарат применяется по тем же показаниям, что и у взрослых пациентов.

Данных по эффективности и безопасности применения имипенема+[циластатин] для внутривенного введения у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Некоторые побочные эффекты, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг+500 мг.

По 500 мг+500 мг во флаконы вместимостью 20 мл из стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые алюминиевыми или комбинированными колпачками, или во флаконы стеклянные в комплекте с пробкой резиновой и колпачком. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку, или текст наносят непосредственно на флакон методом глубокой или струйной печати.

1 флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в индивидуальную пачку из картона. 10 флаконов с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона. 50 флаконов с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку картонную (для стационаров). На коробку картонную (для стационаров) наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

125868

Производитель:

ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия

Адрес места производства: Тверская обл., Вышневолоцкий район, пос. Зеленогорский, ул. Советская, д. 6а.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ООО «ВИАЛ», Россия

Юридический адрес: 109316, г. Москва, проезд Остаповский, д.5/1, стр. 2, этаж 6, офис №571.

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «ВИАЛ», Россия

Юридический адрес: 109316, г. Москва, проезд Остаповский, д.5/1, стр. 2, этаж 6, офис №571.

Тел./факс: +7-495-725-58-17

Генеральный директор
ООО «ВИАЛ» Алейников В.А.

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000006 ФГБУ ЦЭККМП

125868