МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИМИЦИНЕМ-ТФ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Имицинем-ТФ.

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование: имипенем + [циластатин].

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Состав на 1 флакон

Действующие вещества: имипенема моногидрат – 530 мг (в пересчете на имипенем – 500 мг); циластатин натрия – 532 мг (в пересчете на циластатин – 500 мг).

Вспомогательное вещество: натрия гидрокарбонат – 20 мг.

Описание

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем + дегидропептидазы ингибитор

Код АТХ: J01DH51

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Имицинем-ТФ 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 Имицинем-ТФ к расщеплению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его эффективность в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. и *Enterobacter* spp., устойчивых к

действию большинства бета-лактамных антибиотиков.

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

Антибактериальный спектр препарата Имицинем-ТФ 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 не активен *in vitro* против *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов *Burkholderia cepacia*)

Serratia spp., включая *S. marcescens*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Bifidobacterium spp.

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Bacteroides spp., включая *B. fragilis*

Fusobacterium spp.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus spp.

Listeria monocytogenes

Nocardia spp.

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus spp. групп C, G и 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 в/в введения раствора имипенема/циластатина время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме составляет 20 минут для обоих компонентов.

При этом максимальная концентрация (C_{max}) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл для имипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения имипенема/циластатина в течение 4-6 часов C_{max} имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Период полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час. Связывание с белками плазмы составляет 20% для имипенема и 40% – для циластатина. Примерно 70%

введенного в/в имипенема выводится почками в течение 10 часов. Концентрации имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 часов после в/в введения имипенема/циластатина. Около 70-80% циластатина выводится почками в течение 10 часов после в/в введения препарата.

При в/в введении введения имипенема/циластатина через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали.

После в/в введения имипенема/циластатина 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

Ткань или среда	Концентрация имипенема (мкг/мл или мкг/г)	Время измерения (ч)
Кожа	4,4	1,0
Соединительная ткань	4,4	1,0

Показания к применению

Препарат Имицинем-ТФ для в/в введения применяется при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

Препарат Имицинем-ТФ для в/в введения показан для лечения:

- Инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*;
- Инфекций мочевыводящих путей (осложненных и неосложненных), вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- Интраабдоминальных инфекций, вызванных *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 *B. fragilis*, *Fusobacterium* spp.;
- Гинекологических инфекций, вызванных *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 *B. fragilis*;
- Бактериальной септицемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- Инфекций костей и суставов, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus*

aureus (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*;

- Инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *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 *B. fragilis*, *Fusobacterium* spp.;
- Инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; повышенная чувствительность к другим карбапенемам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые другие бета-лактамные антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины).
- Дети до 3 месяцев.
- Дети с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).
- Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (за исключением тех случаев, когда позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ).

С осторожностью

- Псевдомембранозный колит.
- Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Пациенты с клиренсом креатинина <90 мл/мин.
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Пациенты с заболеваниями ЦНС.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат Имицинем-ТФ следует использовать во время беременности только в том случае, если польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода.

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

Способ применения и дозы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.

В рекомендациях по дозировке препарата Имицинем-ТФ указано количество имипенема, подлежащего введению.

Расчет общей суточной дозы препарата Имицинем-ТФ должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько применений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов и функции почек.

Схема дозирования для взрослых пациентов:

При выборе дозы препарата Имицинем-ТФ для лечения взрослых пациентов следует основываться на данных о предполагаемой или подтвержденной чувствительности микроорганизма к имипенему, как показано в Таблице 1. Рекомендации по дозированию препарата Имицинем-ТФ основаны на количестве вводимого имипенема; эквивалентное количество циластатина также присутствует в растворе. Данные дозы следует применять у пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин. Необходимо снижение дозы для пациентов с клиренсом креатинина <90 мл/мин, как показано в Таблице 2 (см. «*Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек*»).

Рекомендуется, чтобы общая суточная доза препарата не превышала 4 г.

Доза препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий, равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20–30 минут. Доза 1000 мг должна вводиться внутривенно в течение 40–60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин.

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	**Доза препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий**
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий	500 мг каждые 6 часов
	ИЛИ
	1000 мг каждые 8 часов
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью	1000 мг каждые 6 часов

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек:

У пациентов с клиренсом креатинина ≤90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий, как показано в Таблице 2. Сывороточный креатинин должен свидетельствовать об устойчивом состоянии почечной функции. Для расчета клиренса креатинина используйте метод Кокрофта-Голта, описанный ниже:

для мужчин:

$$\frac{(\text{вес в кг}) \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг/ 100 мл)}}$$

для женщин:

0,85 × (значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин)

Таблица 2. Режим дозирования препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушением функции почек.

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30
Доза препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий[*,#]	500 мг каждые 6 часов	400 мг каждые 6 часов	300 мг каждые 6 часов	200 мг каждые 6 часов
	ИЛИ			
	1000 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 12 часов
Доза препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью (см. «Фармакодинамика»)[*,#]	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

[*] Каждая доза препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20–30 минут.

[#] Каждая доза свыше 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 40–60 мин.

Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

У пациентов с клиренсом креатинина, более или равным 15 мл/мин, но менее 30 мл/мин, может быть повышен риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать препарат Имицинем-ТФ для

внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имицинем-ТФ будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата для внутривенных инфузий у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Схема дозирования для пациентов, находящихся на гемодиализе:

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, находящихся на гемодиализе, следует применять приведенные в Таблице 2 (см. «*Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек*») рекомендации по режиму дозирования для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, но больше или равным 15 мл/мин.

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий должен вводиться пациентам после гемодиализа и через определенные промежутки времени после окончания сеанса гемодиализа. За пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение; назначение препарата Имицинем-ТФ пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»).

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется.

Схема дозирования для детей с 3-х месячного возраста

Для детей рекомендуется следующая схема дозирования:

- Дети с массой тела ≥40 кг должны получать такие же дозы, как и взрослые пациенты.
- Дети старше 3-х месяцев с массой тела менее 40 кг должны получать препарат в дозе 15 мг/кг с 6-часовыми интервалами. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

Препарат Имицинем-ТФ не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Приготовление раствора препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий

Препарат Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий поставляется во флаконе, содержащем одну дозу сухого порошка, который необходимо восстановить и дополнительно разбавить, применяя асептическую технику, для получения раствора для

инфузионного введения.

Для приготовления раствора для инфузий содержимое флакона должно быть восстановлено путем добавления во флакон 10 мл подходящего растворителя.

Список подходящих растворителей следующий:

- 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций;
- 5% раствор декстрозы для инъекций;
- 5% раствор декстрозы для инъекций + 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций;
- 5% раствор декстрозы для инъекций + 0,45% раствор натрия хлорида для инъекций;
- 5% раствор декстрозы для инъекций + 0,225% раствор натрия хлорида для инъекций.

1) Отберите 20 мл растворителя (2 раза по 10 мл) из соответствующей емкости для инфузий.

2) Восстановите содержимое флакона 10 мл растворителя. Полученный раствор хранению не подлежит и должен быть использован непосредственно после восстановления.

Восстановленную суспензию нельзя использовать для внутривенного введения.

3) Флакон, содержащий восстановленную суспензию, необходимо тщательно встряхнуть и перенести полученную суспензию в оставшиеся в емкости для инфузий 80 мл растворителя.

4) Для обеспечения количественного переноса содержимого флакона необходимо добавить во флакон 10 мл ранее извлеченного растворителя и тщательно встряхнуть. Повторите перенос полученной суспензии в емкость для инфузий.

5) Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

Цвет растворов препарата Имицинем-ТФ может варьировать от бесцветного до желтого (изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата). Разведенный раствор хранению не подлежит и должен быть использован непосредственно после приготовления.

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблице 3.

1) Приготовьте 100 мл раствора для инфузий, как указано выше.

2) Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы препарата Имицинем-ТФ, как показано в Таблице 3.

Лекарственные препараты для парентерального применения следует визуально проверять на наличие видимых частиц и изменение окраски во всех случаях, когда раствор и емкость позволяют это осуществить. Откажитесь от осуществления инфузии при обнаружении видимых частиц или изменении окраски.

Таблица 3. Приготовление препарата Имицинем-ТФ для внутривенных инфузий. Дозы.

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Имицинем-ТФ (имипенем/ циластатин), мг	Объем, удаляемый из приготовленного раствора, мл	Объем конечного инфузионного раствора для требуемой дозы, мл
≥90	500/500	–	100
От ≥60 до <90	400/400	20	80
От ≥30 до <60	300/300	40	60
От ≥15 до <30	200/200	60	40

Побочное действие

В клинических исследованиях имипенем/циластатин внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными побочными эффектами, вероятно связанными с применением препарата, были тошнота (2,0%), диарея (1,8%), рвота (1,5%), сыпь (0,9%), лихорадка (0,5%), снижение артериального давления (0,4%), судороги (0,4%) (см. раздел «Особые указания»), 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 повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Ниже перечислены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения.

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000), очень редкие (<1/10000), 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: гемолитическая анемия, угнетение функции красного ростка костного мозга.

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, парестезия, тремор, извращение вкуса.

Очень редкие: обострение миастении, головная боль.

Частота неизвестна: ажитация, дискинезия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редкие: снижение слуха.

Очень редкие: вертиго, звон в ушах.

Со стороны сердца

Очень редкие: цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

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: диарея, рвота, тошнота. Тошнота и/или рвота при применении имипенема/циластатина чаще наблюдались 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: печеночная недостаточность, гепатит.

Очень редкие: фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: сыпь (в том числе экзантематозная).

Нечастые: крапивница, зуд.

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 лекарственного средства имипенем/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, повышение активности щелочной фосфатазы.

Нечастые: положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение концентрации сывороточного билирубина, повышение концентрации сывороточного креатинина, повышение концентрации азота мочевины крови.

Дети (старше 3-х месяцев)

В клиническом исследовании с участием 178 детей старше 3-х месяцев наблюдавшиеся побочные эффекты были сопоставимы с побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых пациентов.

Передозировка

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

Специальной информации по лечению передозировки препарата Имицинем-ТФ нет. Имипенем - циластатин натрия выводится при проведении гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и имипенем/циластатин,

наблюдались генерализованные судороги. Эти лекарственные средства нельзя назначать 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 препарата Имицинем-ТФ не рекомендуется.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит 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 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»).

Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может усиливать его антикоагулянтное действие. Имеются многочисленные сообщения об усилении антикоагулянтного эффекта принимаемых перорально антикоагулянтов, 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 МНО (международное нормализованное отношение). Рекомендуется периодически контролировать значение МНО в течение и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

Препарат Имицинем-ТФ не следует смешивать с другими антибиотиками, при этом разрешено одновременное – изолированное – введение с другими антибиотиками (например, аминогликозидами).

Особые указания

Внутривенный путь введения препарата Имицинем-ТФ 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 случае значительных физиологических

нарушений, например, шока.

Препарат Имицинем-ТФ содержит 37,5 мг натрия (1,6 мэкв).

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

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности препарата Имицинем-ТФ 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 лекарственного средства имипенем/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 лечения препаратом Имицинем-ТФ следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат Имицинем-ТФ его следует отменить и принять соответствующие меры.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит к снижению 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

Имицинем-ТФ 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 Имицинем-ТФ, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату Имицинем-ТФ отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Имицинем-ТФ 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 соответствующую 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 Имицинем-ТФ. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Имицинем-ТФ (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 функцию печени.

У пациентов с заболеваниями печени следует контролировать состояние функции печени в период применения препарата Имицинем-ТФ. 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 Имицинем-ТФ или отменить препарат.

Препарат Имицинем-ТФ не следует принимать пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имицинем-ТФ будет проводиться гемодиализ. Применение препарата Имицинем-ТФ 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 препарата Имицинем-ТФ для в/в 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.

Форма выпуска

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

По 500 мг + 500 мг действующих веществ (в пересчете на имипенем и циластатин соответственно) в прозрачный бесцветный стеклянный флакон вместимостью 10 мл, герметично укупоренный пробкой резиновой и обжатый колпачком алюминиевым с пластмассовой крышкой. Пластмассовая крышка может быть с маркировкой надписью «FLIP OFF» или быть без маркировки. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

По 36 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению в коробку из картона (для стационаров).

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель / Организация, принимающая претензии потребителей

СООО «ТрайплФарм», 223141, Минская обл., г. Логойск, ул. Минская, д. 2Б, Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com

Начальник ОРРиС
СООО «ТрайплФарм» Русецкая Ю.Н.