МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003812 - 300816
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИМИПЕНЕМ + ЦИЛАСТАТИН

Регистрационный номер:_____

Торговое наименование препарата: Имипенем + Циластатин

Группировочное наименование: Имипенем + [Циластатин]

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав на один флакон:

Активные 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 (натрия бикарбонат) – 21 мг.

Описание: порошок от белого до светло-жёлтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем + почечной дегидропептидазы блокатор

Код АТХ: [J01DH51]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат состоит из двух компонентов. Имипенем – бета-лактамный антибиотик широкого спектра действия, производное тиенамицина, относится к группе карбапенемов. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробных и анаэробных.

Циластатин натрия ингибирует дегидропептидазу – фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает бета-лактамазы бактерий.

Препарат устойчив к разрушению бактериальными бета-лактамазами, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов-продуцентов бета-лактамаз, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* и *Enterobacter spp.*, которые устойчивы к большинству бета-лактамных антибиотиков.

Антибактериальный спектр препарата включает 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 *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

Связь с белками плазмы имипенема – 20 %, циластатина – 40 %. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (Cmax) имипенема при внутривенном (в/в) введении в дозе 500 мг составляет 20 мин и достигает значений от 21 до 58 мкг/мл; время достижения Cmax циластатина при в/в введении в дозе 500 мг составляет 20 мин и достигает значений от 21 до 55 мкг/мл. После введения препарата в течение 4-6 часов Cmax имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

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

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

После в/в введения препарата 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

Лечение тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

Препарат Имипенем + Циластатин для в/в введения показан для лечения:

- 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.*;

- 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, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, 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.*;

- 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*;

- бактериального эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы).

Для предупреждения послеоперационных инфекций 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, другим бета-лактамным антибиотикам, пенициллинам и цефалоспоринам.
- Дети до 3 месяцев.
- Дети с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).
- Пациенты с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м^2.

С осторожностью

- Псевдомембранозный колит.
- Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Пациенты с клиренсом креатинина ≤70 мл/мин/1,73 м^2.
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Пациенты с заболеваниями центральной нервной системы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения препарата при беременности не изучена. Поэтому имипенем + циластатин применяют только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Имипенем обнаруживается в грудном молоке человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

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

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

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

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек:

Дозы, приведенные в Таблице 1, рассчитаны для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 70 мл/мин/1,73 м^2) и массой тела ≥70 кг. У пациентов с клиренсом креатинина ≤70 мл/мин/1,73 м^2 (см. Таблицу 2) и/или массой тела менее 70 кг (см. Таблицу 3) необходимо снижение дозы 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 применения (см. Таблицу 1). 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 для внутривенных инфузий может быть увеличена до максимальной – 4 г (имипенема) в день или 50 мг/кг в день в зависимости от того, какая доза будет меньше.

Каждая доза препарата Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20-30 минут. Каждая доза свыше 500 мг должна вводиться внутривенно на протяжении 40-60 минут. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нормальной функцией почек и массой тела ≥70 кг*

Степень тяжести инфекции	**Доза имипенема, мг**	**Интервал между инфузиями**	**Общая суточная доза**
легкая	250 мг	6 часов	1,0 г
средняя	500 мг	8 часов	1,5 г
	1000 мг	12 часов	2,0 г
тяжелая (чувствительные возбудители)	500 мг	6 часов	2,0 г
тяжелая и/или угрожающая жизни, вызванная менее чувствительными микроорганизмами (в первую очередь некоторыми штаммами *P. aeruginosa*)	1000 мг	8 часов	3,0 г
	1000 мг	6 часов	4,0 г

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

В связи с высокой антимикробной активностью препарата рекомендуется, чтобы его общая суточная доза 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 препаратом в дозе до 90 мг/кг в день, разделенной на несколько применений, общая доза не превышала 4 г (имипенема) в день.

Препарат успешно применялся в монотерапии у онкологических больных 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 клиренса креатинина данного пациента. (Для расчета времени инфузии см. подраздел "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 Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий 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 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
1,5 г в день	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
2,0 г в день	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
3,0 г в день	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
4,0 г в день	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 12 часов

* У пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональной снижение вводимых доз.

Таблица 3. Режим дозирования препарата Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с 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	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов

50	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов
40	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов
30	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов

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	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
50	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов
30	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов

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	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
50	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов

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	по 1000 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов

60	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
50	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов

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	по 1000 мг через 6 часов	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 12 часов
60	по 1000 мг через 8 часов	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
50	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
40	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов

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

Препарат не следует вводить внутривенно пациентам с клиренсом креатинина меньше 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 пациентов с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м^2, находящихся на гемодиализе, следует применять рекомендации по режиму дозирования препарата для *пациентов с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м^2 (см. подраздел "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-часовые интервалы с момента завершения процедуры. За пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение; назначение препарата Имипенем + Циластатин пациентам, которым проводится гемодиализ, 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.

Состояние почек у пациентов пожилого возраста 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.

Пожилые пациенты

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

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 при вводной анестезии и затем 1 г через 3 часа. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска (например, при операциях на толстой и прямой кишке) следует вводить две дополнительные дозы по 500 мг через 8 и 16 часов после вводного наркоза.

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 Имипенем + Циластатин не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Правила приготовления раствора

Препарат Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам.

Лекарственная форма препарата Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий обладает химической несовместимостью с молочной кислотой (лактатом) и не должна готовиться на основе растворителей, содержащих лактат. Однако внутривенно препарат может вводиться через ту же инфузионную систему, что и раствор, содержащий лактат.

Для приготовления инфузионного раствора используют следующие растворители: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 10 % раствор декстрозы, 5 % раствор

декстрозы и 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы и 0,45 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы и 0,225 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы и 0,15 % раствор калия хлорида, 5 % и 10 % раствор маннитола в соотношении 500 мг имипенема на 100 мл растворителя. Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

Флаконы вместимостью 20 мл или 30 мл

При использовании флакона с препаратом вместимостью 20 мл или 30 мл к содержимому флакона необходимо добавить 10 мл подходящего растворителя. Флакон хорошо встряхивают, добиваясь получения однородной суспензии.

Полученную суспензию нельзя использовать для введения!

Полученную суспензию переносят во флакон или контейнер с остальной частью растворителя (90 мл). Общий объём растворителя – 100 мл. Для полного переноса препарата (остатки на стенках флакона): во флакон вместимостью 20 мл или 30 мл добавляют 10 мл полученного ранее раствора, хорошо встряхивают, затем оба полученных раствора объединяют. Тщательно перемешивают полученный раствор, пока он не станет прозрачным. Только после этого раствор готов к применению. Различия окрашенности раствора от бесцветного до желтого не влияют на активность препарата. Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

Флаконы вместимостью 100 мл

При применении препарата во флаконах вместимостью 100 мл содержимое флакона растворяют в 100 мл подходящего растворителя. Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

После разведения раствор для в/в введения можно хранить в течение 4 ч при комнатной температуре (не выше 25 °С) или в течение 24 ч в холодильнике (при температуре 4 °С).

Побочное действие

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, миоклония; психические нарушения, включая галлюцинации, спутанность сознания; судороги, парестезии, энцефалопатия, тремор, головная боль, вертиго, ажитация, дискинезия, обострение миастении.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, полиурия, повышение плазменной концентрации азота мочевины и креатинина, острая почечная недостаточность, изменение цвета мочи.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит, геморрагический колит, гепатит (включая фульминатный), печеночная

недостаточность, гастроэнтерит, боль в животе, глоссит, гипертрофия сосочков языка, окрашивание зубов или языка, боль в горле, гиперсаливация, изжога.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: панцитопения, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, снижение гемоглобина и гематокрита, удлинение протромбинового времени.

Лабораторные показатели: повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, ложноположительный прямой тест Кумбса.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, лихорадка, анафилактические реакции.

Со стороны органов чувств: снижение слуха, звон в ушах, извращение вкуса.

Со стороны органов дыхания: чувство дискомфорта в груди, одышка, гипервентиляция.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, ощущение сердцебиения, тахикардия.

Местные реакции: гиперемия кожи, болезненный инфильтрат в месте введения препарата, флебит/тромбофлебит.

Прочие: кандидоз, зуд влагалища, цианоз, изменение структуры кожи, гипергидроз, полиартралгия, астения/слабость, жжение за грудиной, боль в грудном отделе позвоночника, "приливы", лихорадка.

Передозировка

Симптомы: усиливаются дозозависимые побочные эффекты, включая судороги, спутанность сознания, тремор, тошноту, рвоту, снижение артериального давления, брадикардию.

Лечение: рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин выводятся посредством гемодиализа, однако эффективность данной процедуры неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и препарат Имипенем + Циластатин, наблюдались генерализованные судороги. Эти препараты 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 Имипенем + Циластатин не рекомендуется.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит к снижение 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 варьировать 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 Имипенем + Циластатин не следует смешивать с другими антибиотиками, при этом разрешено одновременное – изолированное – введение с другими антибиотиками (например, аминогликозидами).

Особые указания

Внутривенный путь введения препарата Имипенем + Циластатин 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 Имипенем + Циластатин содержит 37,9 мг натрия (1,65 мэкв) в одном флаконе.

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к препарату Имипенем + Циластатин 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 препарата Имипенем + Циластатин 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 препарата 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 Имипенем + Циластатин следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат Имипенем + Циластатин 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 Имипенем + Циластатин может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами").

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. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

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 Имипенем + Циластатин. 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 или отменить препарат.

Препарат Имипенем + Циластатин не следует принимать пациентам с клиренсом креатинина ≤5 мл/мин/1,73 м^2 за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имипенем + Циластатин 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 препарата Имипенем + 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

Учитывая вероятность развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении побочных эффектов со стороны центральной нервной системы следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

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

По 500 мг + 500 мг активных веществ во флаконы бесцветного стекла (тип I) вместимостью 20 мл, 30 мл, 100 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1, 5, 10 флаконов вместимостью 20 мл, 30 мл с инструкцией по применению помещают в пачки из картона.

50 флаконов вместимостью 20 мл с равным количеством инструкций по применению помещают в коробки из картона для стационаров.

1 флакон вместимостью 100 мл с переходником и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО "ВЕЛФАРМ".
125373, Россия, г. Москва, б-р Яна Райниса, д. 43, корп. 1, пом. II, комн. 4, этаж 2

Производитель/Организация, принимающая претензии/Место производства:

Открытое акционерное общество "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез" (ОАО "Синтез").
640008, Россия, г. Курган, проспект Конституции, 7
Тел./факс: (3522) 48-16-89
E-mail: real@kurgansintez.ru
Интернет-сайт: http://www.kurgansintez.ru

Представитель фирмы Е.С. Перминова