МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003845-200916
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Имипенем+Циластатин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Имипенем+Циластатин

Международное непатентованное или группировочное наименование: имипенем+циластатин

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав

Один флакон содержит:

стерильная смесь имипенема, циластатина и натрия гидрокарбоната, в том числе:

Активные вещества: имипенема моногидрат (в пересчете на 100 % вещество) 530,0 мг, что эквивалентно 500,0 мг имипенема, циластатин натрия (в пересчете на 100 % вещество) 532,0 мг, что эквивалентно 500,0 мг циластатина;

Вспомогательное вещество: натрия гидрокарбонат 20,0 мг.

Описание: порошок от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем + дегидропептидазы ингибитор.

Код АТХ: J01DH51

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Имипенем+Циластатин 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 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 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 (метициллинрезистентные 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 ducrei, 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 препарата Имипенем+Циластатин время достижения максимальной концентрации ($ТС_{max}$) в плазме крови составляет 20 минут для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация ($С_{max}$) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл для имипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения препарата Имипенем+Циластатин в течение 4-6 часов $С_{max}$ 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. 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 изменения (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 Имипенем+Циластатин применяется при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

Препарат Имипенем+Циластатин показан для лечения:

– Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter spp., Enterobacter spp., Esherichia 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., Esherichia 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., Esherichia 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, Streptococcus agalactiae (стрептококки группы В), Enterobacter spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Klebsiella spp., Proteus spp., Bifidobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis;*

– Бактериальная септицемия, вызванная *Streptococcus pneumonia, 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 B. fragilis, Fusobacterium spp.*;

– Инфекционный эндокардит, вызванный *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, бета-лактамным антибиотикам, пенициллинам, цефалоспоринам; детский возраст до 3 месяцев; хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м^2); у детей – тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина >2 мг/дл).

С осторожностью: псевдомембранозный колит; пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе; пациенты с КК менее 70 мл/мин/1,73 м^2; пациенты, находящиеся на гемодиализе; заболевания центральной нервной системы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

И имипенем, и циластатин проникают в небольших количествах в грудное молоко, поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания во время лечения препаратом.

Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в) капельно.

Лекарственная форма для внутривенного применения не должна вводиться внутримышечно.

В рекомендациях по дозированию препарата Имипенем+Циластатин указано количество имипенема, подлежащего введению. Расчет общей суточной дозы 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 пациента.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек:

Дозы, приведенные в Таблице 1, рассчитаны для пациентов с нормальной функцией почек (КК более 70 мл/мин/1,73 м^2) и массой тела ≥70 кг. У пациентов с КК ≤ 70 мл/мин/1,73 м^2 (см. Таблицу 2) и/или с 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 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 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

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

Степень тяжести инфекции	**Доза имипенема, мг**	**Перерыв 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 Имипенем+Циластатин 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 Имипенем+Циластатин в дозе до 90 мг/кг в день, разделенной на несколько применений, общая доза не превышала 4 г (имипенема) в день.

Препарат Имипенем+Циластатин 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. 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 Имипенем+Циластатин взрослым пациентам с нарушенной функцией почек и массой тела ≥70 кг*

Обычная 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 пропорциональное снижение вводимых доз.

Таблица 3. Режим дозирования препарата Имипенем+Циластатин 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 каждые 6 часов	по 250 мг каждые 8 часов	по 250 мг каждые 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	250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 125 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 Имипенем+Циластатин 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 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 «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 Имипенем+Циластатин должен вводиться пациентам после гемодиализа и затем через 12-ти 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 Имипенем+Циластатин 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 функцией почек коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

Профилактика: режим дозирования для взрослых пациентов

Для профилактики послеоперационных инфекций у взрослых препарат Имипенем+Циластатин 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 у 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 нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам.

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

Для приготовления инфузионного раствора используют следующие растворители: 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, маннитол 5% и 10%, в соотношении 500 мг имипенема на 100 мл растворителя.

Содержимое флакона необходимо предварительно растворить. Для этого 10 мл подходящего растворителя следует перенести с помощью шприца во флакон с препаратом. **Полученный раствор нельзя использовать для введения!**

После разведения флакон хорошо встряхивают, а затем переносят содержимое во флакон или контейнер с оставшейся частью растворителя (90 мл). Общий объем растворителя

составляет 100 мл. Для полного переноса препарата (остатки препарата на стенках флакона) в тот же флакон добавляют 10 мл полученного ранее раствора, хорошо встряхивают и вновь переносят во флакон или контейнер с уже полученным раствором. Только после этого раствор готов к применению.

Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

Побочное действие

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 часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – псевдомембранозный колит, кандидоз; очень редко – гастроэнтерит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – эозинофилия; нечасто – панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз; редко – агранулоцитоз; очень редко – гемолитическая анемия, подавление функции костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны психики: нечасто – психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – судороги, миоклония, головокружение, сонливость; редко – энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса; очень редко – обострение миастении, головная боль; частота неизвестна – ажитация, дискинезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – снижение слуха, очень редко – вертиго, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: часто – тромбофлебит; нечасто – снижение артериального давления; очень редко – «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – одышка, гипервентиляция, боль в горле.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота, рвота (тошнота и/или рвота, связанные с приемом препарата, наблюдаются чаще у пациентов с гранулоцитопенией); редко – окрашивание зубов и/или языка; очень редко – геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – печеночная недостаточность, гепатит; очень редко – фульминантный гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь (в т.ч., экзантематозная), нечасто – крапивница, зуд; редко – токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит; очень редко – гипергидроз, изменение структуры кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко – полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль препарата в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии и ухудшению функции почек.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – генитальный зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата; очень редко – чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

Лабораторные показатели: часто – повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы; нечасто – положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение

концентрации сывороточного билирубина, повышение концентрации сывороточного креатинина, повышение концентрации азота мочевины в крови.

Дети (старше 3-х месяцев)

Побочные эффекты у детей старше 3-х месяцев 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 Имипенем+Циластатин нет. Имипенем-циластатин натрия выводятся при проведении гемодиализа, однако, эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 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 Имипенем+Циластатин не следует смешивать с другими антибиотиками, при этом разрешено одновременное – изолированное – введение с другими антибиотиками (например, аминогликозидами).

Особые указания

Лекарственная форма для в/в введения не должна использоваться для внутримышечного введения.

Препарат Имипенем+Циластатин не рекомендуется для лечения менингита.

Окрашивает мочу в красноватый цвет (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию).

Терапию препаратом Имипенем+Циластатин следует начинать только после оценки целесообразности применения карбапенемов, учитывая такие факторы как тяжесть инфекции, резистентность к другим антибиотикам и риск наличия карбапенем-резистентных микроорганизмов.

Перед началом терапии должен быть собран тщательный аллергологический анамнез на предмет предыдущих аллергических реакций на бета-лактамные антибиотики. Следует немедленно прекратить терапию, если появилась аллергическая реакция на препарат. **Серьезные анафилактические реакции требуют экстренного оказания неотложной помощи.**

Следует тщательно контролировать функцию печени во время лечения препаратом Имипенем+Циластатин из-за риска развития реакций гепатотоксичности (например, повышения уровня трансаминаз, печеночной недостаточности, фульминантного гепатита). У пациентов с нарушениями функции печени требуется проведение тщательного мониторинга функции печени во время терапии препаратом Имипенем+Циластатин.

Имеются сообщения о развитии антибиотик-ассоциированного колита и псевдомембранозного колита от легкой до угрожающей жизни степени тяжести, которые развивались как при лечении препаратом Имипенем+Циластатин, так и другими антибиотиками. У пациентов с диареей, возникшей во время или после терапии препаратом Имипенем+Циластатин следует дифференцировать этот диагноз. В данном случае следует рассмотреть вопрос об отмене препарата и назначении соответствующей терапии *Clostridium difficile*. Не рекомендуется применение препаратов, ингибирующих перистальтику.

Препарат Имипенем+Циластатин кумулируется у пациентов со сниженной функцией почек, поэтому у таких пациентов (в случае неправильного подбора дозы) возможно развитие побочных реакций со стороны ЦНС.

Терапия противоэпилептическими лекарственными средствами у пациентов с травмами головного мозга или судорогами в анамнезе должна продолжаться весь период лечения препаратом (во избежание побочных эффектов со стороны ЦНС).

Особую осторожность следует соблюдать у детей с неврологическими симптомами и судорогами в анамнезе, особенно при наличии известных факторов риска развития судорог или при сопутствующем лечении лекарственными средствами, снижающими судорожный порог чувствительности.

При возникновении мелкого тремора, клонических судорог или припадков необходима консультация невролога для назначения противосудорожной терапии. Если симптомы со стороны ЦНС продолжаются, доза препарата Имипенем+Циластатин должна быть уменьшена или полностью прекращен прием препарата.

Пациенты с клиренсом креатинина от ≤5 мл/мин/1,73 м^2, не должны получать препарат Имипенем+Циластатин, за исключением случаев, когда в течение 48 часов проводился гемодиализ. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, препарат рекомендуется только в случае, когда польза превышает потенциальный риск развития судорог.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата, 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.

Количество препарата, соответствующее 500 мг имипенема и 500 мг циластатина, во флаконы из стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными типа "FLIPP OFF".

На каждый флакон наклеивают этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 100 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в поддон из картона, оклеенный пленкой термоусадочной (для стационара).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Химфарм», Республика Казахстан

160019, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495)702-95-03

Руководитель отдела регистрации Е.В. Скрынникова