ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Гримипенем®

Регистрационный номер:

Торговое название: Гримипенем®

Международное непатентованное название или группировочное название: имипенем + циластатин &

Химическое название:

имипенем - (5*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-гидроксиэтил]-3-[[2-[(иминометил)амино]этил] сульфанил] -7-оксо-1-азабицикло[3.2.0] гепт-2-ен-2 - карбоновая кислота

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав на один флакон (бутылку): 500 мг + 500 мг

активные вещества:

Имипенема моногидрат	
(в пересчете на имипенем)	500 мг
Циластатин натрия	
(в пересчете на циластатин)	500 мг

вспомогательное вещество:

натрия гидрокарбонат	20 мг

Описание: белый или белый с желтоватым оттенком порошок

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик (карбапенем + почечной дегидропептидазы блокатор)

Код АТХ: J01DH51

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Имипенем - бета-лактамный антибиотик широкого спектра действия, является производным тиенамицина и относится к группе карбапенемов. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий и оказывает бактерицидное действие в отношении

широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

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.

Гримипенем® устойчив к разрушению бактериальными бета-лактамазами, что делает его эффективным в отношении большинства микроорганизмов-продуцентов бета-лактамаз, таких как *Pseudomonas aerugenosa, Serratia* spp. и *Enterobacter* spp., резистентных к пенициллинам и цефалоспоринам.

Гримипенем® активен в отношении:

грамотрицательных аэробных бактерий: *Achromobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Aeromonas hydrophila, Alcaligenes* spp., *Bordetella bronchicanis, Bordetella bronchiseptica, Bordetella pertussis, Brucella melitensis, Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *Citrobacter* spp., *Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter* spp., *Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *Haemophilus parainfluenzae, Hafnia alvei, Klebsiella* spp. *(Klebsiella oxytoca, Klebsiella ozaenae, Klebsiella pneumoniae), Moraxella* spp., *Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *Neisseria meningitidis, Pasteurella* spp., *Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus* spp., *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia* spp., *Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas putida, Pseudomonas stutzeri, Salmonella* spp., *в т.ч. Salmonella typhi, Serratia* spp. *(Serratia proteamaculans, Serratia marcescens), Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis;*

грамположительных аэробных бактерий: *Bacillus* spp., *Enterococcus faecalis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Nocardia* spp., *Pediococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназы), *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназы), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae,*

Streptococcus pyogenes, зеленящих стрептококков, включая альфа- и гамма-гемолитические штаммы, стрептококков групп С и G;

грамотрицательных анаэробных бактерий: *Bacteroides fragilis, Bacteroides* spp. *(*включая *Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus), Bilophila wadsworthia, Fusobacterium* spp. *(*в т.ч. *Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum), Porphyromonas asaccharolytica, Prevotella bivia, Prevotella disiens, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Veillonella* spp.*;*

грамположительных анаэробных бактерий: *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp. *(*в т.ч. *Clostridium perfringens), Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp., микроаэрофильных стрептококков, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp. (включая *Propionibacterium acnes*); др. микроорганизмов: *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis.*

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

Нечувствительны к Гримипенему®: штаммы *Staphylococcus* spp., устойчивые к метициллину, *Stenotrophomonas maltophilia, Enterococcus faecium* и некоторые штаммы *Burkholderia cepacia.*

Фармакокинетика.

По окончании 20-ти минутной инфузии 500+500 мг имипенема/циластатина максимальная концентрация (C_{max}) имипенема в сыворотке крови составляет 21-58 мкг/мл; C_{max} циластатина – 31-49 мкг/мл, соответственно. 20% от введенной дозы имипенема и 40% циластатина обратимо связываются с белками плазмы крови. Имипенем быстро и хорошо распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Наивысшие концентрации достигаются в плевральном выпоте, перитонеальной и интерстициальной жидкостях, репродуктивных органах. В низких концентрациях обнаруживается в спинномозговой жидкости. Объем распределения у взрослых – 0,23-0,31 л/кг, у детей 2-12 лет - 0,7 л/кг, у новорожденных - 0,4 - 0,5 л/кг. Оба компонента препарата выводятся преимущественно почками (70-76 % в течении 10 ч) путем клубочковой фильтрации (2/3) и активной канальцевой секреции (1/3); 1-2 % выводится через кишечник и 20-25 % - внепочечным путем (механизм неизвестен). Блокирование канальцевой секреции имипенема циластатином приводит к ингибированию его почечного метаболизма и накоплению в моче в неизмененном виде. При в/в

введении период полувыведения (T1/2) имипенема и циластатина у взрослых – около 1 часа, у новорожденных – 4,0-8,5 ч, у пожилых – 1,5 ч.

Имипенем и циластатин быстро и эффективно (73-90 %) выводятся посредством гемодиализа (в течение 3-часового сеанса прерывистой гемофильтрации удаляется 75 % от полученной дозы).

Показания к применению

Инфекции нижних дыхательных путей, вызванных Staphylococcus aureus (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), Acinetobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella spp., Serratia marcescens.

Инфекции мочевыводящих путей, вызванных Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa.

Интраабдоминальные инфекции, вызванные Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), Staphylococcus epidermidis, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Bacteroides spp., включая B. fragilis, Fusobacterium spp.

Гинекологические инфекции, вызванные Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae (Group B streptococci), Enterobacter spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Klebsiella spp., Proteus spp., Bifidobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Bacteroides spp., включая B. fragilis.

Бактериальная септицемия, вызванная Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Bacteroides spp., включая B. 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 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.

Бактериальный эндокардит, вызванный Staphylococcus aureus (пенициллиназо-продуцирующие штаммы).

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Противопоказания

Гиперчувствительность к одному из компонентов препарата, а также другим карбапенемам, бета-лактамным антибиотикам, пенициллинам и цефалоспоринам; беременность (только по «жизненным» показаниям), ранний детский возраст (до 3 мес.); у детей - тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 2 мг/дл).

С осторожностью

Заболевания центральной нервной системы, период лактации, пожилой возраст.

Способ применения и дозы

Вводится в/в капельно. Лекарственная форма для в/в применения не должна вводиться внутримышечно.

Средняя терапевтическая доза **для взрослых** с массой тела большей или равной 70 кг и нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) 70 мл/мин/1.73 $м^2$ и более) - 1-2 г/сут (в расчете на имипенем), разделенная на 3-4 введения; максимальная суточная доза - 4 г или 50 мг/кг, в зависимости от того, какая доза будет меньшей.

В зависимости от тяжести инфекции, рекомендуются следующие дозы Гримипенема®: при легком течении инфекции и несложненных инфекциях мочевыводящих путей - по 250 мг (здесь и далее – в расчете на имипенем) 4 раза в сутки; среднетяжелом течении - 500 мг 3 раза в сутки или 1 г 2 раза в сутки; тяжелом течении - 500 мг 4 раза в сутки; при инфекции, угрожающей жизни больного, - 1 г 3-4 раза в сутки.

Для профилактики послеоперационных инфекций - 1 г Гримипенема® во время вводного наркоза. В случае хирургического вмешательства с высокой

степенью риска развития инфекции (операция на толстой и прямой кишке) дополнительно вводят по 500 мг через 8 и 16 ч после окончания операции.

Для больных с КК менее 70 мл/мин/1.73 м^2 и/или массой тела менее 70 кг следует пропорционально уменьшить дозу (см. таблицу ниже).

Таблица.1. Дозирование Гримипенема® у пациентов с массой тела менее 70 кг и/или нарушением функции почек (расчет доз по имипенему).

Легкое течение инфекции (режим 250 мг каждые 6 ч.)				
Масса тела	Клиренс креатинина, мл/мин/1.73 м^2			
	>/=71	41-70	21-40	6-20
>/=71	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч	250 мг каждые 12 ч
60	250 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч	125 мг каждые 12 ч
50	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч
40	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч	125 мг каждые 12 ч
30	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч	125 мг каждые 12 ч

Среднетяжелое течение инфекции (режим 500 мг каждые 8 ч.)				
Масса тела	Клиренс креатинина, мл/мин/1.73 м^2			
	>/=71	41-70	21-40	6-20
>/=71	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
60	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
50	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч	250 мг каждые 12 ч
40	250 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч
30	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч

Тяжелое течение инфекции (режим 500 мг каждые 6 ч.)				
Масса тела	Клиренс креатинина, мл/мин/1.73 м^2			
	>/=71	41-70	21-40	6-20
>/=71	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч
60	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
50	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
40	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч	250 мг каждые 12 ч
30	250 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч

Тяжелое течение инфекции (режим 1000 мг каждые 8 ч.)				
Масса тела	Клиренс креатинина, мл/мин/1.73 м^2			
	>/=71	41-70	21-40	6-20
>/=71	1000 каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
60	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
50	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч
40	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
30	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч

Угрожающие жизни инфекции (режим 1000 мг каждые 6 ч.)				
Масса тела	Клиренс креатинина, мл/мин/1.73 м^2			
	>/=71	41-70	21-40	6-20
>/=71	1000 мг каждые 6 ч	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 12 ч
60	1000 мг каждые 8 ч	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
50	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
40	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч
30	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч

Больным с КК менее 5 мл/мин/1.73 м^2 назначают только в случае, если каждые 48 ч проводится гемодиализ. У пациентов, находящихся на гемодиализе, Гримипенем® следует вводить в дозах, рекомендуемых для больных с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м^2, сразу после сеанса гемодиализа и через 12-часовые интервалы с момента завершения процедуры.

У детей, начиная с 3-месячного возраста, с массой тела до 40 кг, разовая доза составляет 15 мг/кг, которую вводят каждые 6 часов. Максимальная суточная доза составляет 2 г.

Детям с массой тела 40 кг и более назначают те же дозы, что и взрослым (таблица 1.)

Правила приготовления раствора и введения

Для приготовления инфузионного раствора во флакон, содержащий 0,5 г имипенема, добавляют 100 мл растворителя. В качестве растворителя следует использовать следующие инфузионные среды: 0.9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, водный раствор, содержащий 5% декстрозы и 0.9% натрия хлорида. Концентрация имипенема в полученных растворах составляет 5 мг/мл. Вводят внутривенно капельно. Длительность инфузии зависит от выбранной дозы: 250-500 мг вводят за 20-30 мин; 750 – 1000 мг - за 40-60 мин.

Побочное действие

Терапия имипенем/циластатином обычно хорошо переносится; побочные реакции при соблюдении указанных дозировок и режимов введения развиваются редко и в большинстве случаев купируются самостоятельно.

Со стороны нервной системы: миоклония, психические нарушения, галлюцинации, спутанность сознания, эпилептические припадки, парестезии.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, полиурия, острая почечная недостаточность (редко).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит, гепатит (редко).

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, базофилия, снижение гемоглобина, удлинение протромбинового времени; ложноположительная проба Кумбса.

Изменения лабораторных показателей: повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации азота мочевины.

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

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

Прочие: кандидоз, нарушение вкуса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с солями молочной кислоты (лактатом), растворами других антибиотиков.

При одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоринами возможна перекрестная аллергия; с другими бета-лактамными антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоринами и монобактамами) наблюдается антагонизм действия.

При одновременном применении с ганцикловиром повышается риск развития генерализованных судорог.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, незначительно увеличивают концентрацию в плазме и T1/2 имипинема (если требуются высокие концентрации имипенема, применять эти лекарственные средства одновременно не рекомендуется).

Особые указания

Не рекомендуется для лечения менингита. У больных с указаниями на заболевания центральной нервной системы следует применять с осторожностью и следовать рекомендованным дозировкам, избегая превышения указанной дозы.

Окрашивает мочу в красноватый цвет.

У лиц, имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно толстой кишки, отмечается повышенный риск развития псевдомембранозного колита.

Терапия противоэпилептическими лекарственными средствами у больных с травмами головного мозга или эпилептическими припадками в анамнезе должна продолжаться весь период лечения Гримипенемом® во избежание побочных эффектов со стороны центральной нервной системы.

У пожилых пациентов вероятно наличие возрастных нарушений функции почек, что может потребовать снижения дозы.

Форма выпуска

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

(500 мг + 500 мг) препарата во флаконы стеклянные вместимостью 30 мл.

(500 мг + 500 мг) препарата во флаконы или бутылки стеклянные вместимостью 125 мл.

1 флакон вместимостью 30 мл с инструкцией по применению или 1 флакон (бутылку) вместимостью 125 мл в комплекте с соединительной трубкой (или без нее) и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Список Б. В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

ООО «АБОЛмед»

630071, г. Новосибирск, ул. Дукача, д. 4, тел/факс: (383) 334-09-80.

И.о. директора ИДКЭЛС А. Н. Васильев

Генеральный директор О.М. Карташова

ООО «АБОЛмед»