

## **Склад**

*діючі речовини:* іміпенем; циластатин.

1 флакон містить іміпенему (у вигляді іміпенему моногідрату) 500 мг  
циластатину (у вигляді циластатину натрію) 500 мг;

*допоміжна речовина:* натрію гідрокарбонат.

## **Лікарська форма**

Порошок для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* порошок від білого до майже білого або злегка жовтуватого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Антибактеріальні засоби для системного застосування, Карбапенеми. Іміпенем та інгібітор ферменту.

Код АТХ J01D H51.

## **Фармакодинаміка**

Іміпенем/Циластатин складається з двох компонентів: іміпенему, першого представника нового класу b-лактамних антибіотиків – тієнаміцинів, і циластатину натрію, особливого інгібітору ферменту, що блокує метаболізм іміпенему в нирках та істотно підвищує концентрацію незміненого іміпенему в сечовивідних шляхах. Вагове співвідношення іміпенему і циластатину натрію у препараті становить 1:1.

Клас тієнаміцинових антибіотиків, до якого належить іміпенем, характеризується ширшим спектром потужної бактерицидної дії, ніж той, що забезпечується будь-яким із вивчених антибіотиків.

Іміпенем/Циластатин показаний для лікування змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього штамми аеробних та анаеробних бактерій.

Іміпенем/Циластатин виявив свою ефективність при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених аеробними та анаеробними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, стійкими до цефалоспоринів, у тому числі і до цефазоліну, цефоперазону, цефалотину, цефокситину, цефотаксиму, моксалактаму, цефамандолу, цефтазидиму і цефтріаксону. Велика кількість інфекцій,

зумовлених стійкими до аміноглікозидів (гентаміцину, амікацину, тобраміцину) та/або пеніцилінів (ампіциліну, карбеніциліну, пеніциліну-G, тикарциліну, піперациліну, азлоциліну, мезлоциліну) збудниками, також піддається лікуванню даною комбінацією.

Імпінем/Циластатин не показаний для лікування менінгіту.

Імпінем/Циластатин є потужним інгібітором синтезу клітинної стінки бактерії і чинить бактерицидну дію щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних патогенних мікроорганізмів.

Імпінем/Циластатин разом з новітніми цефалоспоридами та пеніцилінами має широкий спектр дії відносно грамнегативних видів, але його визначною рисою є висока активність щодо грампозитивних видів, яка раніше спостерігалась лише у  $\beta$ -лактамних антибіотиків вузького спектра. Спектр активності препарату Імпінем/Циластатин охоплює *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* та *Bacteroides fragilis*, різну за складом і проблемну у клінічному плані групу збудників, стійких, як правило, до інших антибіотиків. Імпінем/Циластатин ефективний проти великої кількості мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, види *Serratia* та *Enterobacter*, які є від природи стійкими до більшості  $\beta$ -лактамних антибіотиків.

Антибактеріальний спектр імпінему/циластатину ширший, ніж будь-якого іншого з уже відомих антибіотиків, і охоплює всі клінічно важливі патогенні мікроорганізми. До мікроорганізмів, щодо яких Імпінем/Циластатин зазвичай ефективний *invitro*, належать:

#### Грамнегативні аеробні бактерії

Види *Achromobacter*

Види *Acinetobacter* (раніше *Mima-herellea*)

*Aeromonas hydrophila*

Види *Alcaligenes*

*Bordetella bronchicantis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Bordetella pertussis*

*Brucella melitensis*

*Burkholderia pseudomallei* (раніше *Pseudomonas pseudomallei*)

*Burkholderia stutzeri* (раніше *Pseudomonas stutzeri*)

Види *Campylobacter*

Види *Carnocytophaga*

Види *Citrobacter*

*Citrobacter koseri* (раніше *Citrobacter diversus*)

*Citrobacter freundii*

*Eikenella corrodens*

Види *Enterobacter*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter agglomerans*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Gardnerella vaginalis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують  $\beta$ -лактамазу)

*Haemophilus parainfluenzae*

*Hafnia alvei*

Види *Klebsiella*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella ozaenae*

*Klebsiella pneumoniae*

Види *Moraxella*

*Morganella morganii* (раніше *Proteus morganii*)

*Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу)

*Neisseria meningitidis*

Види *Pasteurella*

*Pasteurella multocida*

*Plesiomonas shigelloides*

Види *Proteus*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

Види *Providencia*

*Providencia alcalifaciens*

*Providencia rettgeri* (раніше *Proteus rettgeri*)

*Providencia stuartii*

Види *Pseudomonas*\*

*Pseudomonas fluorescens*

*Pseudomonas putida*

*Pseudomonas aeruginosa*

Види *Salmonella*

*Salmonella typhi*

Види *Serratia*

*Serratia proteamaculans* (раніше *Serratia liquefaciens*)

*Serratia marcescens*

Види *Shigella*

Види *Yersinia* (раніше *Pasteurella*)

*Yersinia enterocolitica*

*Yersinia pseudotuberculosis*

\**Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomonas maltophilia*, раніше *Pseudomonas maltophilia*) та штами *Burkholderia cepacia* (раніше *Pseudomonas cepacia*) в цілому нечутливі щодо препарату Імпіпенем/Циластатин.

## Грампозитивні аеробні бактерії

Види *Bacillus*

*Enterococcus faecalis*

*Erysipelothrix rhusiopathiae*

*Listeria monocytogenes*

Види *Nocardia*

Види *Pediococcus*

*Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу)

*Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus* групи C

*Streptococcus* групи G

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

Viridans Streptococci (включаючи  $\alpha$  та  $\gamma$ -гемолітичні штами)

*Enterococcus faecium* та деякі стійкі до метициліну стафілококи, нечутливі до препарату Імпіпенем/Циластатин.

## Грамнегативні анаеробні бактерії

Види *Bacteroides*

*Bacteroides distasonis*

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides ovalis*

*Bacteroides thelaiotaomicron*

*Bacteroides uniformis*

*Bacteroides vulgatus*

*Bilophila wadsworthia*

Види *Fusobacterium*

*Fusobacterium necrophorum*

*Fusobacterium nucleatum*

*Porphyromonas asaccharolytica* (раніше *Bacteroides asaccharolyticus*)

*Prevotella bivia* (раніше *Bacteroides bivius*)

*Prevotella disiens* (раніше *Bacteroides disiens*)

*Prevotella intermedia* (раніше *Bacteroides intermedius*)

*Prevotella melaninogenica* (раніше *Bacteroides melaninogenicus*)

*Veilonella* spp.

### Грампозитивні анаеробні бактерії

Види *Actinomyces*

Види *Bifidobacterium*

Види *Clostridium*

*Clostridium perfringens*

Види *Eubacterium*

Види *Lactoballus*

Види *Mobiluncus*

*Microaerophilic streptococcus*

Види *Peptococcus*

Види *Peptostreptococcus*

Види *Propionibacterium* (включаючи *P. acnes*)

## Інші

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium smegmatis

Випробування *in vitro* свідчать, що іміпенем діє синергічно з аміноглікозидами відносно деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

## **Фармакокінетика**

*Іміпенем.* У здорових добровольців внутрішньовенна інфузія препарату Іміпенем/Циластатин у дозі 500 мг протягом 20 хвилин призводила до пікових рівнів у плазмі крові іміпенему від 21 до 58 мкг/мл. Зв'язування іміпенему з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 20 %.

При застосуванні окремо іміпенем метаболізується у нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі було в діапазоні від 5% до 40 %, в середньому у кількох дослідженнях – 15 % – 20 %.

Циластатин – специфічний інгібітор ензиму дегідропептидази-I, він ефективно пригнічує метаболізм іміпенему, тому супутнє застосування іміпенему і циластатину дає змогу досягти терапевтичних антибактеріальних рівнів іміпенему в сечі і плазмі.

Період напіввиведення іміпенему із плазми крові становив 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотика виявляли в інтактному вигляді в сечі протягом 10 годин, і подальшого виведення препарату з сечею не спостерігалось. При застосуванні препарату Іміпенем/Циластатин за схемою кожні 6 годин не спостерігалось накопичення іміпенему у плазмі крові або сечі у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Сумісне застосування препарату Іміпенем/Циластатин і пробенециду призводило до мінімального підвищення рівнів у плазмі і напіввиведення іміпенему з плазми крові.

*Циластатин.* Пікові рівні у плазмі крові циластатину після 20-хвилинної внутрішньовенної інфузії препарату у дозі 500 мг знаходилися в діапазоні від 21 до 55 мкг/мл. Зв'язування циластатину з білками сироватки крові людини становить приблизно 40 %. Період напіввиведення циластатину із плазми крові становить приблизно 1 годину. Приблизно 70 – 80 % дози циластатину протягом 10 годин після застосування препарату виводиться у незміненому вигляді з сечею. Після цього циластатин не виявлявся в сечі. Приблизно 10 % виявляли у вигляді метаболіту N-ацетилу, який чинить пригнічувальну дію щодо дегідропептидази, порівнянну з такою оригінального препарату. Сумісне застосування препарату і пробенециду призводило до збільшення удвічі рівня у

плазмі крові і періоду напіввиведення циластатину, але не мало впливу на відновлення з сечею циластатину.

### Ниркова недостатність

Після одноразової внутрішньовенної дози імipенему/циластатину 250 мг/250 мг площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для імipенему збільшилася відповідно в 1,1, 1,9, та 2,7 раза у пацієнтів з незначною (кліренс креатиніну (CrCL 50 - 80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), помірною (CrCL 30-<50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та тяжкою (CrCL <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (CrCL >80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), а площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для циластатину збільшилася відповідно в 1,6, 2 та 6,2 раза у пацієнтів з незначною, помірною та тяжкою нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Після одноразової внутрішньовенної дози імipенему/циластатину 250 мг/250 мг, застосованої через 24 години після гемодіалізу, площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для імipенему та циластатину була більшою відповідно у 3,7 та 16,4 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Виведення з сечею, нирковий кліренс та плазмовий кліренс імipенему та циластатину зменшуються разом зі зниженням ниркової функції після внутрішньовенного введення препарату Імipенем/Циластатин. Коригування дози необхідне для пацієнтів з порушенням функції нирок.

### Печінкова недостатність

Фармакокінетика імipенему у пацієнтів з печінковою недостатністю не встановлювалася. Через обмежений обсяг печінкового метаболізму імipенему очікується, що печінкова недостатність не впливатиме на його фармакокінетику. Тому не рекомендоване коригування дози для пацієнтів із печінковою недостатністю.

### Діти

Середній кліренс та об'єм розподілу для імipенему були приблизно на 45 % вищими у дітей (віком від 3 місяців до 14 років) порівняно з дорослими. Площа під кривою «концентрація - час» (AUC) для імipенему після застосування дози імipенему/циластатину 15/15 мг/кг маси тіла у дітей була приблизно на 30 % вищою, ніж експозиція у дорослих, які одержували дозу 500 мг/500 мг. При більш високій дозі експозиція після застосування 25/25 мг/кг імipенему/циластатину дітям була на 9 % вищою порівняно з експозицією у дорослих, які одержували дозу в 1000 мг/1000 мг.

### Пацієнти літнього віку



У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 до 75 років з нормальною функцією нирок для їхнього віку) фармакокінетика одноразової внутрішньовенної дози імпенему/циластатину 500 мг/500 мг, що вводилися протягом 20 хвилин, узгоджувалася з очікуваними результатами у пацієнтів з незначною нирковою недостатністю, для яких будь-які зміни дози вважаються непотрібними. Середні величини напіввиведення імпенему та циластатину з плазми крові становили відповідно  $91 \pm 7$  хвилин та  $69 \pm 15$  хвилин. Багаторазове дозування не мало впливу на фармакокінетику імпенему або циластатину, і не спостерігалось будь-якого накопичення імпенему/циластатину.

## **Показання**

Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентиляторасоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; ендокардит.

Препарат можна застосовувати при лікуванні пацієнтів з нейтропенією, що супроводжується гарячкою, імовірною причиною виникнення якої є бактеріальна інфекція.

Лікування пацієнтів з бактеріємією, що асоційована або імовірно асоційована з будь-якою з вищевказаних інфекцій.

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків (наприклад до пеніциліну або цефалоспоринів).безсольовій) діеті.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

У хворих, які застосовували ганцикловір разом з імпенемом/циластатином для внутрішньовенного застосування, відзначалися генералізовані судоми. Ці препарати можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливий ризик.

Повідомляли про зниження рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові при сумісному застосуванні з карбапенемами, а у деяких випадках повідомляли про раптові судоми. Тому не рекомендується одночасне застосування імпенему та

вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату.

### *Пероральні антикоагулянти*

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагуляційні ефекти. Було отримано багато звітів щодо збільшення антикоагуляційних ефектів пероральних антикоагулянтів, включаючи варфарин, у пацієнтів, які одночасно приймають антибіотики. Ризик може змінюватися залежно від типу інфекції, віку та загального статусу пацієнта. Рекомендується проводити частий моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (INR) під час та після супутнього застосування антибіотиків з пероральними антикоагулянтами.

Супутнє застосування іміпенему/циластатину та пробенециду призводило до мінімального збільшення концентрації іміпенему у плазмі та періоду напіввиведення іміпенему з плазми крові. Виведення з сечею активного (незасвоєного) іміпенему зменшувалося приблизно до 60 % дози, коли препарат застосовували з пробенецидом. Одночасне застосування препарату та пробенециду подвоювало рівень циластатину у плазмі та період напіввиведення циластатину, але не мало ніякого впливу на виведення циластатину з сечею.

### **Особливості застосування**

#### *Загальні рекомендації*

При виборі іміпенему/циластатину як препарату для лікування у кожному конкретному випадку слід брати до уваги доцільність застосування карбапенемів з огляду на тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших прийнятних для застосування антибактеріальних засобів та зважаючи на можливість наявності резистентних до карбапенему бактерій.

#### *Гіперчутливість*

Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату Іміпенем/Циластатин та інших b-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості b-лактамних антибіотиків. Перед початком терапії препаратом слід ретельно вивчити анамнез хворого на наявність реакції гіперчутливості до карбапенемів, пеніцилінів, цефалоспоринів, інших b-лактамних антибіотиків та інших алергенів (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час застосування препарату розвинулася алергічна реакція, препарат слід відмінити і вжити відповідних заходів. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії.

## *Функції печінки*

Під час лікування імipенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності (збільшення рівня трансаміназ, печінкова недостатність і блискавичний гепатит).

Пацієнтам з існуючими раніше захворюваннями печінки потрібно контролювати функції печінки під час лікування імipенемом/циластатином. Немає потреби в коригуванні дози.

## *Гематологія*

Під час лікування імipенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса.

## *Антибактеріальний спектр*

Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр імipенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до імipенему/циластатину. Застосування імipенему/циластатину є доцільним для лікування цих типів інфекцій, якщо конкретний патоген був уже задокументований і відомий як чутливий або коли існують дуже серйозні підстави вважати, що найбільш імовірний патоген (-и) є сприйнятливим (-и) до такого лікування. Одночасне застосування даного засобу проти стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) може бути показане, коли підозрюється або доведена наявність MRSA-інфекцій при затверджених показаннях. Одночасне застосування аміноглікозиду може бути показане, коли підозрюється або доведена участь інфекцій *Pseudomonas aeruginosa* при затверджених показаннях.

## *Clostridium difficile*

Розвиток псевдомембранозного коліту був зареєстрований як ускладнення при застосуванні майже всіх антибіотиків; форми його можуть бути від легких до таких, що загрожують життю хворого. Через це антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування або після припинення лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії імipенемом/циластатином і застосування специфічного лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які інгібують перистальтику.

## *Менінгіт*

Препарат не рекомендований для лікування менінгіту.

## *Ниркова недостатність*

У пацієнтів з порушенням функції нирок імipенем/циластатин кумулюється. Якщо доза препарату не буде знижена у зв'язку зі станом функції нирок, можливий розвиток побічних реакцій з боку центральної нервової системи (див. «Спосіб застосування та дози» та нижче).

## *Центральна нервова система (ЦНС)*

Як і при терапії іншими антибіотиками групи β-лактамів, при застосуванні препарату Імipенем/Циластатин описано такі побічні ефекти з боку ЦНС як міоклонія, сплутаність свідомості або судом, особливо у разі перевищення рекомендованих доз, які визначалися залежно від функції нирок та маси тіла. Зазвичай подібні розлади відзначалися у пацієнтів з ураженням ЦНС (травмами головного мозку або нападами судом в анамнезі) та/або у пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких можлива кумуляція препарату в організмі. У зв'язку з цим, особливо для подібних хворих, вкрай необхідно суворо дотримуватися рекомендованих доз та лікувального режиму. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі.

Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику розвитку судом або які отримують супутнє лікування лікарськими засобами для зниження інтенсивності судом.

Якщо у процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату Імipенем/Циластатин потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат.

Імipенем/Циластатин не показаний для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну  $\leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, за винятком випадків, коли через 48 годин буде проведено гемодіаліз. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, Імipенем/Циластатин рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом.

## Допоміжні речовини

Препарат містить 37,6 мг натрію (1,6 мг-екв.), що слід враховувати при застосовуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Враховуючи ризик виникнення побічних явищ як галюцинації, сонливість, запаморочення, слід уникати керування автотранспортом та роботи з механізмами при застосуванні препарату.

## **Застосування у період вагітності або годування груддю**

### *Вагітність*

Застосування препарату для лікування вагітних жінок належним чином не вивчене, тому призначати його у період вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для вагітної перевищує можливий ризик для плода.

### *Період годування груддю*

Іміпенем та циластатин екскретуються в невеликих кількостях у грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

## **Спосіб застосування та дози**

Рекомендації доз препарату Іміпенем/Циластатин стосуються кількості імипенему/циластатину, яку будуть застосовувати.

Добову дозу препарату Іміпенем/Циластатин визначати, беручи до уваги ступінь тяжкості інфекції, тип виділеного патогену (-ів); розподіляти на декілька однакових введень, в рівних дозах, враховуючи стан функції нирок і масу тіла.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок

Дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $> 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і масою тіла не менше 70 кг:

500 мг/500 мг через кожні 6 годин або 1000 мг/1000 мг через кожні 8 годин або через кожні 6 годин.

Для лікування інфекцій, встановленою або імовірною причиною яких є менш чутливі види бактерій (такі як *Pseudomonas aeruginosa*), та тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою) рекомендується застосування дози 1000 мг/1000 мг через кожні 6 годин.

Дозу слід знижувати для пацієнтів із:

- кліренсом креатиніну  $\leq 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та/або

- з масою тіла менше 70 кг. Зменшення дози залежно від маси тіла особливо важливе для пацієнтів зі значно меншою за 70 кг масою тіла та/або помірною/тяжкою формою порушення функції нирок.

Дозу для пацієнтів, маса тіла яких менше 70 кг, визначати за допомогою формули:

фактична маса тіла (кг) \* стандартна доза 70 (кг)

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 4000 мг/4000 мг на добу.

*Дорослі пацієнти із порушеннями функцій нирок*

Щоб визначити знижену дозу для дорослих пацієнтів із порушеннями функцій нирок, необхідно:

Визначити загальну добову дозу (тобто 2000/2000, 3000/3000 або 4000/4000 мг), яку зазвичай застосовують пацієнтам з нормальною функцією нирок. Підібрати необхідний режим введення зниженої дози (див. таблицю 1) відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта та тривалості проведення інфузії (див. «Спосіб застосування»).

Таблиця 1

Дози імipенему/циластатину для дорослих хворих з порушеннями функцій нирок і масою  $\geq 70$  кг \*

Загальна добова доза для пацієнтів з нормальною функцією нирок (мг/доба)	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
	доза в мг (інтервал у годинах)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12) **
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12) **

\* - Для пацієнтів із масою тіла менше 70 кг призначену дозу слід пропорційно знижувати. Пропорційна доза для хворих з масою тіла <70 кг розраховується шляхом ділення фактичної маси тіла пацієнта (в кілограмах) на 70 кг і множення отриманого показника на відповідні дози, рекомендовані в таблиці 1.

\*\* - При застосуванні дози 500 мг/500 мг пацієнтам із кліренсом креатиніну 6–20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> значно зростає ризик виникнення судом.

*Пацієнтам із кліренсом креатиніну  $\leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>*

Іміпенем/Циластатин у для внутрішньовенного введення не слід призначати, якщо протягом найближчих 48 годин їм не проводитимуть гемодіаліз.

### *Гемодіаліз*

При лікуванні пацієнтів, у яких кліренс креатиніну  $\leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і які перебувають на гемо-діалізі, застосовують дози, рекомендовані пацієнтам із кліренсом креатиніну 6-20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. табл. 1).

Як іміпенем, так і циластатин виводяться протягом проведення гемодіалізу. Пацієнту необхідно ввести іміпенем/циластатин одразу ж після сеансу гемодіалізу і надалі вводити кожні 12 годин після його закінчення. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, особливо ті, у кого основним захворюванням є захворювання центральної нервової системи, потребують уважного спостереження; призначати іміпенем/циластатин таким пацієнтам рекомендується тільки за умови, що очікуваний ефект переважає можливий ризик виникнення судом (див. «Особливості застосування»).

На даний час існує недостатньо даних щодо застосування препарату пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів.

### *Печінкова недостатність*

Коригування дози не потрібне для пацієнтів з порушеннями функцій печінки.

### *Пацієнти літнього віку*

Коригування дози не потрібне для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок.

### *Діти віком від 1 року*

Для дітей віком > 1 року рекомендована доза становить 15/15 або 25/25 мг/кг/доза через кожні 6 годин.

Для лікування інфекцій, встановленою або імовірною причиною яких є менш чутливі види бактерій (такі як *Pseudomonas aeruginosa*), та тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою), рекомендується застосування дози 25/25 мг/кг через кожні 6 годин.

## *Діти віком до 1 року та/або з порушенням функції нирок*

Не рекомендується застосовувати препарат дітям з порушеннями функцій нирок (креатинін сироватки крові > 2 мг/дл) через недостатню кількість клінічних даних.

### Спосіб застосування

Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання. Перед застосуванням вміст флакона (порошок) необхідно розчинити та розвести відповідним чином (див. рекомендації нижче). Кожну дозу, що не перевищує 500 мг/500 мг препарату Імпінем/Циластатин для внутрішньовенного застосування, слід вводити протягом 20–30 хвилин. Кожну дозу, що перевищує 500 мг/500 мг, слід вводити протягом 40–60 хвилин. Якщо у пацієнта під час інфузії з'являється нудота, необхідно зменшити швидкість введення препарату.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення.

Імпінем/Циластатин для внутрішньовенної інфузії випускається у вигляді стерильного порошку у флаконах, що містять 500 мг еквіваленту імпінему і 500 мг еквіваленту циластатину.

До складу препарату Імпінем/Циластатин як буфер входить натрію гідрокарбонат, який забезпечує отримання розчину з рН від 6,5 до 8,5. Ці зміни рН не мають істотного значення, якщо розчин готувати і зберігати згідно з наведеними вказівками. У препараті Імпінем/Циластатин для внутрішньовенного застосування міститься 37,5 мг натрію (1,6 мЕкв).

Стерильний порошок Імпінем/Циластатин слід розводити так, як це зазначено у таблиці 2. Отриманий розчин необхідно струшувати до утворення прозорої рідини. Варіативність кольору розчину від безбарвного до жовтого не впливає на активність препарату.

Таблиця 2.

Приготування розчину Імпінем/Циластатин для внутрішньовенного введення

<b>Доза препарату Імпінем/Циластатин (імпінем/циластатин)</b>	<b>Потрібний об'єм розчинника (мл)</b>	<b>Приблизна середня концентрація імпінем/циластатину (мг/мл)</b>
500/500	100	5/5



Вміст флакона потрібно суспендувати та довести до 100 мл відповідним розчином для інфузій.

На першому етапі рекомендується додати приблизно 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду у флакон. За виняткових обставин, коли 0,9 % розчин натрію хлориду не можна застосовувати з клінічних причин, як розчинник можна застосовувати 5 % глюкозу.

Добре струсити та перенести суспензію, що утворилася, до ємності з розчином для інфузій.

Попередження: суспензія не є готовим розчином для інфузій.

Повторити процедуру, додавши знову 10 мл розчину для інфузій для того, щоб увесь вміст флакона перейшов до розчину для інфузій. Суміш, що утворилася, потрібно струшувати, поки вона не стане прозорою.

Концентрація відновленого розчину після вищевказаної процедури становить приблизно 5 мг/мл імпенему та циластатину.

Розведені розчини слід негайно застосовувати.

Не заморожувати відновлений розчин.

Невикористані матеріали та залишки продукту повинні бути утилізовані згідно з чинними вимогами.

## **Діти**

Оскільки недостатньо клінічних даних, не рекомендовано застосовувати препарат Імпенем/ Циластатин дітям віком до 1 року та дітям з порушеннями функцій нирок (креатинін сироватки > 2 мг/дл) (див. «Спосіб застосування та дози»).

## **Передозування**

Симптоми передозування, що можуть виникати, узгоджуються з профілем побічних реакцій; вони можуть включати судом, сплутаність свідомості, тремор, нудоту, блювання, артеріальну гіпотензію, брадикардію.

Немає специфічної інформації щодо лікування при передозуванні препаратом. Препарат видаляється шляхом гемодіалізу. Однак ефективність цієї процедури при передозуванні не встановлена. Лікування симптоматичне.

## Побічні реакції

Найпоширенішими системними побічними реакціями, які, можливо, були пов'язані з лікуванням іміпенемом/циластатином, були нудота (2 %), діарея (1,8 %), блювання (1,5 %), висипання (0,9 %), гарячка (0,5 %), артеріальна гіпотензія (0,4 %), судоми (0,4 %), запаморочення (0,3 %), свербіж (0,3 %), кропив'янка (0,2 %), сонливість (0,2 %).

Найпоширенішими місцевими побічними реакціями були: флебіт/тромбофлебіт (3,1 %), біль у місці ін'єкції (0,7 %), еритема у місці ін'єкції (0,4 %) та індурації вени (0,2 %).

Також відзначалося збільшення рівнів трансаміназ і лужної фосфатази в сироватці крові.

Побічні реакції подано в таблиці 3 за класами систем органів і частотою: дуже часто (від  $> 1/10$ ), часто (від  $> 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $> 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко (від  $< 1/10000$ ) та невідомо (не можна оцінити на підставі доступних даних).

Таблиця 3

<b>Класи систем органів</b>	<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
Інфекції та інвазії	рідко	псевдомембранозний коліт, кандидоз
	дуже рідко	гастроентерит
З боку системи крові та лімфатичної системи	часто	еозинофілія
	нечасто	панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз
	рідко	агранулоцитоз
	дуже рідко	гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку
З боку імунної системи	рідко	анафілактичні реакції

З боку психіки	нечасто	психічні порушення, включаючи галюцинації та стани сплутаності свідомості
З боку нервової системи	нечасто	судоми, міоклонічна активність, запаморочення, сонливість
	рідко	енцефалопатія, парестезія, фокальний тремор, спотворення смаку
	дуже рідко	посилення міастенії гравіс, головного болю
	невідомо	ажитація, дискінезія
З боку органів слуху та лабіринту	рідко	втрата слуху
	дуже рідко	вертиго, шум у вухах
Кардіальні порушення	дуже рідко	ціаноз, тахікардія, сильне серцебиття
Судинні розлади	часто	тромбофлебіт
	нечасто	артеріальна гіпотензія
	дуже рідко	припливи
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	дуже рідко	диспное, гіпервентиляція, фарингеальний біль
З боку травного тракту	часто	діарея, блювання, нудота (нудота та/або блювання, пов'язані з лікарським засобом, виникають частіше у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії)
	рідко	зміна кольору зубів та/або язика

дуже рідко	геморагічний коліт, біль у животі, печія, глосит, гіпертрофія сосочків язика, збільшене слиновиділення	
Гепатобіліарні порушення	рідко	печінкова недостатність, гепатит
	дуже рідко	блискавичний гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини	часто	висипання (наприклад, екзантематозні)
	нечасто	кропив'янка, свербіж
	рідко	токсичний епідермальний некроліз, синдром Квінке, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, ексфолюативний дерматит
	дуже рідко	гіпергідроз, зміни структури шкіри
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	дуже рідко	поліартралгія, біль у торакальній ділянці хребта
З боку нирок та сечовидільної системи	рідко	гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія, поліурія, зміна кольору сечі (безпечна, не слід плутати з гематурією) Роль препарату у змінах функції нирок важко оцінити, оскільки зазвичай були присутні фактори, що зумовлюють схильність до преренальної азотемії або погіршення ниркової функції

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	дуже рідко	генітальний свербіж
Загальні порушення і стани у місці введення	нечасто	гарячка, місцевий біль та індурація у місці ін'єкції, еритема у місці ін'єкції
	дуже рідко	дискомфорт у ділянці грудей, астения/слабкість
Дослідження	часто	збільшення рівнів трансаміназ у сироватці крові, збільшення рівнів лужної фосфатази в сироватці крові
	нечасто	позитивна пряма проба Кумбса, подовження протромбінового часу, зниження гемоглобіну, збільшення рівнів білірубіну в сироватці крові, збільшення рівнів креатиніну в сироватці крові, збільшення рівнів азоту сечовини крові

При застосуванні імipенему/циластатину дітям віком > 3 місяців повідомляли про побічні реакції, цілком подібні до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

*Несумісність.* Препарат хімічно несумісний з лактатами (солями молочної кислоти) і його не можна розводити розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, препарат Імipенем/Циластатин можна вводити через ту ж внутрішньовенну систему, через яку здійснюється інфузія розчинів лактату.

Препарат не дозволяється змішувати з іншими антибіотиками та будь-якими іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в розділі «Спосіб застосування».

### **Упаковка**

По 1 г порошку у флаконах із безбарвного стекла. По 1 флакону в пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).