

Состав

действующие вещества: имипенем и циластатин натрия;

1 флакон содержит имипенем (стерильный) 530,10 мг эквивалентно безводному имипенему 500 мг; циластатина натриевая соль (стерильная) 530,70 мг эквивалентно циластатину 500 мг;

вспомогательное вещество: гидрокарбонат натрия.

Лекарственная форма

Порошок для раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: белый или бледно-желтый цвет порошок.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного использования. Имипенем и ингибитором фермента. Код АТХ J01D H51.

Фармакодинамика

СИНЕРПЕН состоит из двух компонентов: имипенема, первого представителя нового класса β -лактамных антибиотиков – тиенамицинов, и циластатина натрия, особого ингибитора фермента, блокирующего метаболизм имипенема в почках и существенно повышающего концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящей. Весовое соотношение имипенема и циластатина натрия в препарате СИНЕРПЕН составляет 1:1.

Класс тиенамициновых антибиотиков, к которому принадлежит имипенем, характеризуется более широким спектром мощного бактерицидного действия, чем обеспечиваемый любым из изученных антибиотиков.

СИНЕРПЕН показан для лечения смешанных инфекций, вызванных чувствительными к нему штаммами аэробных и анаэробных бактерий. СИНЕРПЕН проявил свою эффективность при лечении многих инфекций, вызванных аэробными и анаэробными грамположительными и грамотрицательными бактериями, устойчивыми к цефалоспорином, в том числе к цефазолину, цефоперазону, цефалотину, цефокситину, цефотаксиму, цефатаксиму, моксалактам. Большое количество инфекций, обусловленных устойчивыми к аминогликозидам (гентамицину, амикацину, тобрамицину) и/или

пенициллинам (ампициллину, карбенициллину, пенициллину-G, тикарциллину, пиперациллину, азлоциллину, мезлоциллину), подвергается лечению.

СИНЕРПЕН не показан для лечения менингита.

СИНЕРПЕН является мощным ингибитором синтеза клеточной стенки бактерии и вместе с новейшими цефалоспоридами и пенициллинами имеет широкий спектр действия в отношении грамотрицательных видов, но его отличительной особенностью является высокая активность в отношении грамположительных видов, которая ранее наблюдалась только у β -лактамов антибиотиков узкого спектра. Спектр активности препарата СИНЕРПЕН охватывает *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Bacteroides fragilis*, разнообразную по составу и проблемную в клиническом плане группу возбудителей, устойчивых, как правило, к другим антибиотикам.

СИНЕРПЕН эффективен против большого количества микроорганизмов, таких как виды *Serratia* и *Enterobacter*, которые от природы устойчивы к большинству β -лактамов антибиотиков.

Антибактериальный спектр препарата СИНЕРПЕН шире, чем любого другого из известных антибиотиков, и охватывает все клинически важные патогенные микроорганизмы. К микроорганизмам, в отношении которых СИНЕРПЕН обычно эффективен *in vitro*, относятся:

Грамотрицательные аэробные бактерии

Виды *Achromobacter*, виды *Acinetobacter* (ранее *Mima-Herellea*), *Aeromonas hydrophila*, виды *Alcaligenes*, *Bordetella bronchicanis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Burkholderia pseudomallei* (*Caryocytophaga*, виды *Citrobacter*, *Citrobacter koseri* (ранее *Citrobacter diversus*), *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, виды *Enterobacter*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (включая β -лактамазопродуцирующие штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, виды *Klebsiella*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, виды *Moraxella*, *Morganella morganii* (ранее *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включая *omonas shigelloides*, виды *Proteus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, виды *Providencia*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* (ранее *Proteus rettgeri*), *Providencia stuartii*, виды *Pseudomonas**, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas fluorescens*, , *Serratia proteamaculans* (ранее *Serratia liquefaciens*), *Serratia marcescens*, виды *Shigella*, виды *Yersinia* (ранее *Pasteurella*), *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*.

**Stenotrophomonas maltophilia* (ранее *Xanthomonas maltophilia*, ранее *Pseudomonas maltophilia*) и штаммы *Burkholderia cepacia* (ранее *Pseudomonas cepacia*) в целом нечувствительны к препарату СИНЕРПЕН.

Грамположительные аэробные бактерии

Виды *Bacillus*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, виды *Nocardia*, виды *Pediococcus*, *Staphylococcus aureus* (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* группы С, *Streptococcus* группы G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans Streptococci* (включая α - и γ -гемолитические штаммы). *Enterococcus faecium* и некоторые устойчивые к метициллину стафилококки нечувствительны к препарату СИНЕРПЕН.

Грамотрицательные анаэробные бактерии

Виды *Bacteroides*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophila wadsworthia*, виды *Fusobacterium*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleusaccharolyticus*, *Prevotella bivia* (ранее *Bacteroides bivius*), *Prevotella disiens* (ранее *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (ранее *Bacteroides intermedius*), *Prevotella melaninogenica* (ранее *Bacteroides melaninogenicus*), виды *Veillonella*.

Грамположительные анаэробные бактерии

Виды *Actinomyces*, виды *Bifidobacterium*, виды *Clostridium*, *Clostridium perfringens*, виды *Eubacterium*, виды *Lactobacillus*, виды *Mobiluncus*, *Microaerophilic streptococcus*, виды *Peptococcus*, виды *Peptostreptococcus*, виды *Propionibacterium* (включая P).

Другие

Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium smegmatis*.

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что имипенем действует синергически с аминогликозидами в отношении некоторых изолятов *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев внутривенная инфузия препарата СИНЕРПЕН в дозе 500 мг в течение 20 минут приводила к пиковым уровням имипенема в плазме крови от 21 до 58 мкг/мл. Период полувыведения имипенема из плазмы крови составил 1 час. Приблизительно 70% примененного антибиотика обнаруживали в

интактном виде в моче в течение 10 часов, и дальнейшего выведения препарата с мочой не наблюдалось. При применении препарата СИНЕРПЕН по схеме каждые 6 часов не наблюдалось накопления имипенема в плазме крови или мочи у пациентов с нормальной почечной функцией. Совместное применение препарата СИНЕРПЕН и пробенецида приводило к минимальному повышению уровней в плазме крови и полувыведению имипенема из плазмы крови. При применении отдельно имипенем метаболизируется в почках дегидропептидазой-I. Индивидуальное восстановление в моче было в диапазоне от 5 до 40%, в среднем в нескольких исследованиях – 15-20%. Связывание имипенема с белками сыворотки крови человека составляет примерно 20%.

Циластатин – специфический ингибитор энзима дегидропептидазы-I, он эффективно ингибирует метаболизм имипенема, поэтому сопутствующее применение имипенема и циластатина позволяет достичь терапевтических антибактериальных уровней имипенема в моче и плазме крови. Пиковые уровни циластатина в плазме крови после 20-минутной инфузии препарата СИНЕРПЕН в дозе 500 мг находились в диапазоне от 21 до 55 мкг/мл. Период полувыведения циластатина из плазмы крови составляет около 1 часа. Приблизительно 70–80% дозы циластатина в течение 10 ч после применения СИНЕРПЕН выводится в неизменном виде с мочой. После этого циластатин не проявлялся в моче. Приблизительно 10% выявляли в виде метаболита N-ацетила, который оказывает угнетающее действие на дегидропептидазу, сравнимое с такой материнского препарата. Совместное применение препарата СИНЕРПЕН и пробенецида приводило к увеличению вдвое уровня в плазме крови и периоду полувыведения циластатина, но не оказывало влияния на восстановление циластатина с мочой.

Связывание циластатина с белками сыворотки крови составляет около 40%.

Почечная недостаточность.

После однократной внутривенной дозы препарата СИНЕРПЕН 250 мг/250 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для имипенема увеличилась соответственно в 1,1, 1,9 и 2,7 раза у пациентов с незначительной (клиренс креатинина (CrCL 50) -80 мл/мин/1,73 м²), умеренной (CrCL 30-<50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой (CrCL <30 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (CrCL >80 мл/мин/1,73 м²), а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для циластатина увеличилась соответственно в 1,6, 2 и 6,2 раза у пациентов с незначительной, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. После однократной внутривенной дозы препарата СИНЕРПЕН 250 мг/250 мг, примененной через 24 часа после гемодиализа, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для имипенема и циластатина

была более 3,7 и 16,4 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Выведение с мочой, почечный и плазменный клиренс имипенема и циластатина уменьшаются вместе со снижением функции почек после внутривенного введения препарата СИНЕРПЕН. Корректировка дозы необходима для пациентов с нарушением функций почек.

Печеночная недостаточность.

Фармакокинетика имипенема у пациентов с печеночной недостаточностью не устанавливалась. Из-за ограниченного объема печеночного метаболизма имипенема ожидается, что печеночная недостаточность не повлияет на его фармакокинетику. Поэтому корректировка дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не рекомендована.

Дети.

Средний клиренс и объем распределения для имипенема были примерно на 45% выше у детей (в возрасте от 3 месяцев до 14 лет) по сравнению со взрослыми. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для имипенема после применения дозы имипенема/циластатина 15/15 мг/кг массы тела у детей была примерно на 30% выше экспозиции у взрослых, получавших дозу 500 мг/500 мг. При более высокой дозе экспозиция после применения 25/25 мг/кг имипенема/циластатина детям была на 9% выше по сравнению с экспозицией у взрослых, получавших дозу в 1000 мг/1000 мг.

Пациенты пожилого возраста.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (в возрасте от 65 до 75 лет с нормальной функцией почек для их возраста) фармакокинетика однократной внутривенной дозы препарата СИНЕРПЕН 500 мг/500 мг, вводимая в течение 20 минут, согласовывалась с ожидаемыми результатами у пациентов с незначительной каких-либо изменений дозы считаются ненужными. Средние величины полувыведения имипенема и циластатина из плазмы крови составили соответственно 91 ± 7 минут и 69 ± 15 минут. Многократная дозировка не оказывала влияния на фармакокинетику имипенема или циластатина и не наблюдалось какого-либо накопления имипенема/циластатина.

Показания

Лечение у взрослых и детей от 1 года инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- внутрибрюшные инфекции;

- инфекции нижних дыхательных путей (тяжелая пневмония, включая больничную и вентиляторную пневмонию);
- интранатальные и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции мочеполовой системы;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- септицемия;
- эндокардит.

Препарат СИНЕРПЕН можно применять при лечении пациентов с нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой, вероятной причиной возникновения которой является бактериальная инфекция.

Лечение пациентов с бактериемией, ассоциированной или предположительно ассоциированной с любой из вышеуказанных инфекций.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, другим препаратам карбапенема, острые проявления повышенной чувствительности (например, анафилактические реакции, реакции кожи тяжелой степени) к другим бета-лактамам антибиотикам (например, к пенициллину или цефалоспорином).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

У пациентов, применявших ганцикловир вместе с препаратом СИНЕРПЕН для внутривенного применения, отмечались генерализованные судороги. Эти препараты можно применять совместно только в том случае, если ожидаемая польза от применения превышает возможный риск.

В ходе постмаркетинговых исследований сообщали о снижении уровня вальпроевой кислоты в плазме крови при совместном применении с карбапенемами, а в некоторых случаях сообщали о внезапных судорогах. Поэтому не рекомендуется одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты/натрия вальпроата и следует рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии антибактериальными или противосудорожными лекарственными средствами (см. раздел «Особенности применения»).

Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может увеличить его антикоагуляционные эффекты. Риск может изменяться в зависимости от типа инфекции, возраста и общего статуса пациента, поэтому сложно оценить роль антибиотика в увеличении международного нормализованного отношения (INR). Рекомендуется проводить частый мониторинг международного нормализованного отношения (INR) во время и после сопутствующего применения антибиотиков с пероральным средством против свертывания крови.

Сопутствующее применение препарата СИНЕРПЕН и пробенецида приводило к минимальному увеличению концентрации имипенема в плазме крови и периоду полувыведения имипенема из плазмы крови. Выведение с мочой активного (неусвоенного) имипенема уменьшалось до 60% дозы, когда препарат СИНЕРПЕН применялся с пробенецидом. Сопутствующее применение препарата СИНЕРПЕН и пробенецида удваивало уровень циластатина в плазме крови и период полувыведения циластатина, но не оказывало никакого эффекта на выведение циластатина с мочой.

Особенности применения

Известны некоторые клинические и лабораторные данные, указывающие на частичную перекрестную аллергенность препарата СИНЕРПЕН и других b-лактамных антибиотиков, пенициллинов и цефалоспоринов. Тяжелые реакции (включая анафилаксию) наблюдаются при применении большинства b-лактамных антибиотиков. Вероятнее всего, такие реакции могут возникнуть у лиц с чувствительностью к многочисленным аллергенам в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует тщательно изучить анамнез больного на наличие реакции гиперчувствительности к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином, другим b-лактамным антибиотикам и другим аллергенам. Если при применении препарата развилась аллергическая реакция, препарат следует отменить и принять соответствующие меры. Серьезные анафилактические реакции требуют безотлагательной терапии.

Во время лечения имипенемом/циластатином следует тщательно контролировать функции печени из-за риска печеночной токсичности (увеличение уровня трансаминаз, печеночная недостаточность и молниеносный гепатит).

Пациентам с существующими ранее заболеваниями печени следует контролировать функции печени во время лечения имипенемом/циластатином. Нет необходимости в корректировке дозы. При лечении имипенемом/циластатином возможна положительная прямая или косвенная проба Кумбса.

Перед любым эмпирическим лечением следует учитывать антибактериальный спектр имипенема/циластатина, особенно при состояниях, представляющих угрозу жизни пациента. Кроме того, следует соблюдать осторожность из-за ограниченной чувствительности определенных патогенов (ассоциированных, например, с бактериальными инфекциями кожи и мягких тканей) к имипенему/циластатину. Применение имипенема/циластатина целесообразно для лечения этих типов инфекций, если конкретный патоген был уже задокументирован и известен как чувствительный или когда существуют очень серьезные основания полагать, что наиболее вероятный патоген (-ы) является пригодным (-ы) для такого лечения. Сопутствующее применение данного средства против устойчивого к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) может быть показано, когда подозревается или доказано участие MRSA-инфекций при утвержденных показаниях.

Не рекомендуется одновременное применение имипенема/циластатина и вальпроевой кислоты/ вальпроата натрия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сопутствующее применение аминогликозида может быть показано, когда подозревается или доказано участие инфекций *Pseudomonas aeruginosa* при утвержденных показаниях.

Развитие антибиотик-ассоциированного колита и псевдомембранозного колита было зарегистрировано как осложнение при применении почти всех антибиотиков; формы его могут быть от легких до угрожающих жизни пациента. Поэтому антибиотики необходимо с осторожностью назначать пациентам, в анамнезе которых обнаруживаются желудочно-кишечные заболевания, особенно колиты. Важно помнить о возможности развития псевдомембранозного колита, когда у пациента в ходе лечения антибиотиками развивается диарея. Следует рассматривать возможность прекращения терапии имипенемом/циластатином и применение специфического лечения *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные препараты, ингибирующие перистальтику.

Препарат СИНЕРПЕН не рекомендован для лечения менингита.

Имипенем-циластатин накапливается у пациентов с пониженной функцией почек. Если доза не скорректирована с учетом функции почек, могут возникать побочные реакции со стороны ЦНС.

Как и при терапии другими антибиотиками группы β -лактамов, при применении препарата СИНЕРПЕН описаны такие побочные эффекты со стороны ЦНС как миоклония, спутанность сознания или судороги, особенно в случаях, когда превышены рекомендованные дозы в зависимости от функций почек и массы

тела. Обычно подобные нарушения отмечались у пациентов с поражением ЦНС (травмами головного мозга или приступами судорог в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата в организме. В этой связи, особенно для подобных больных, крайне необходимо строго соблюдать рекомендованные дозы и лечебный режим. Терапию противосудорожными препаратами следует продолжить больным с судорогами в анамнезе.

Особенно внимательно следует относиться к неврологическим симптомам или судорогам у детей с известными факторами риска судорог или, получающих сопутствующее лечение лекарственными препаратами для снижения интенсивности судорог.

Если в процессе лечения препаратом возникает фокальный тремор, миоклония или судорожные приступы, пациентам следует пройти неврологическое обследование с назначением противосудорожной терапии, если до этого она не была назначена. Если симптомы нарушений со стороны ЦНС сохраняются, то дозу СИНЕРПЕН следует уменьшить или вовсе отменить препарат.

СИНЕРПЕН не показан для лечения пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, за исключением тех случаев, когда через 48 часов будет проведен гемодиализ. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, СИНЕРПЕН рекомендуется только тогда, когда положительные результаты лечения превышают потенциальный риск развития судорог.

Препарат СИНЕРПЕН 500 мг/500 мг содержит 37,6 мг натрия (1,6 мЕкв.), что следует учитывать при применении его пациентам, находящимся на контролируемой натриевой (бессолевой) диете.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследования влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводились. Однако некоторые побочные явления (например галлюцинации, сонливость, головокружение и вертиго), связанные с применением препарата, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Адекватные и хорошо контролируемые исследования применения лекарственного средства беременным женщинам не проводились.

В ходе исследований на беременных обезьянах была обнаружена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применять препарат Синерпен во время беременности можно только в том случае, если ожидаемая польза для беременной превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью.

Имипенем и циластатин экскретируются в небольшом количестве в грудное молоко. При необходимости применения препарата следует взвесить пользу от кормления грудью и потенциальный риск для ребенка.

Способ применения и дозы

Дозы

Рекомендации доз Синерпен касаются количества имипенема/циластатина, которое будет применяться.

Суточную дозу Синерпена определяют, принимая во внимание тип инфекции, и распределяют на несколько равных введений, учитывая степень чувствительности патогена(ов) и состояние функции почек пациента.

Взрослые и подростки

- Рекомендуемый дозировочный режим для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин) следующий:
- 500 мг/500 мг через каждые 6 часов или
- 1000 мг/1000 мг через каждые 8 часов или каждые 6 часов.

Для лечения инфекций, установленной или вероятной причиной которых менее чувствительны виды бактерий (такие как *Pseudomonas aeruginosa*), и очень тяжелых инфекций (например, у нейтропенических пациентов с лихорадкой) рекомендуется применение дозы 1000 мг/1000 мг через каждые 6 часов.

Дозу следует снижать, если клиренс креатинина < 90 мл/мин (см. таблицу 1).

Максимальная суточная доза не должна превышать 4000 мг/4000 мг/сут.

Нарушение функции почек

Чтобы определить пониженную дозу для взрослых пациентов с нарушениями функции почек, необходимо:

1. Определить общую суточную дозу (т.е. 2000/2000, 3000/3000 или 4000/4000 мг), обычно применяемую пациентам с нормальной функцией почек.
2. Подобрать необходимый режим введения пониженной дозы (см. таблицу 1) в соответствии с клиренсом креатинина пациента. Для получения информации о продолжительности проведения инфузии см. ниже "Способ применения".

Таблица 1

Клиренс креатинина (мл/хв)	Общая суточная доза 2000 мг/сут	Общая суточная доза 3000 мг/сут	Общая суточная доза 4000 мг/сут
≥ 90 (норма)	500 каждые 6 часов	1000 каждые 8 часов	1000 каждые 6 часов
пониженная доза (мг) для пациентов с нарушениями функции почек			
< 90 - ≥ 60	400 каждые 6 часов	500 каждые 6 часов	750 каждые 8 часов
< 60 - ≥ 30	300 каждые 6 часов	500 каждые 8 часов	500 каждые 6 часов
< 30 - ≥ 15	200 каждые 6 часов	500 каждые 12 часов	500 каждые 12 часов

Пациенты с клиренсом креатинина < 15 мл/мин

Синерпен для введения не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, если в течение ближайших 48 часов им не будут проводить гемодиализ.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

При лечении пациентов, у которых клиренс креатинина < 15 мл/мин и находящихся на гемодиализе, применяют дозы, рекомендованные пациентам с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин (см. таблицу 1).

Как имипенем, так и циластатин выводятся в течение проведения гемодиализа. Пациенту необходимо ввести Синерпен сразу же после сеанса гемодиализа и затем вводить каждые 12 часов после его окончания. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, особенно те, у кого основным заболеванием является заболевание центральной нервной системы (ЦНС), нуждаются в внимательном наблюдении; назначать Синерпен таким пациентам рекомендуется только при условии, что ожидаемый эффект преобладает над возможным риском возникновения судорог (см. раздел «Особенности применения»).

На сегодняшний день существует недостаточно данных о применении препарата Синерпен пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, поэтому не рекомендуется применять его для лечения этой категории пациентов.

Печеночная недостаточность

Корректировка дозы не требуется для пациентов с нарушениями функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы не требуется для пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек.

Дети от 1 года

Для детей > 1 года рекомендуемая доза составляет 15/15 или 25/25 мг/кг через каждые 6 часов.

Для лечения инфекций, установленной или вероятной причиной которых являются менее чувствительные виды бактерий (такие как *Pseudomonas aeruginosa*) и очень тяжелые инфекции (например, у нейтропенических пациентов с лихорадкой), рекомендуется применение дозы 25/25 мг/кг через каждые 6 часов.

Дети до 1 года

Не рекомендуется применять препарат детям до 1 года из-за недостаточного количества клинических данных.

Дети с нарушением функции почек

Не рекомендуется применять препарат детям с нарушениями функций почек (креатинин сыворотки крови > 2 мг/дл) из-за недостаточного количества клинических данных.

Способ применения

Перед использованием Синерпена следует восстановить, а затем развести.

Дозу, не превышающую 500 мг/500 мг препарата Синерпен для внутривенного применения, следует вводить в течение 20–30 мин. Дозу, превышающую 500 мг/500 мг, следует вводить в течение 40–60 мин. Если у пациента при инфузии появляется тошнота, необходимо снизить скорость введения препарата.

Восстановление

Каждый флакон предназначен только для разового использования.

Содержимое каждого флакона нужно перенести до 100 мл соответствующего раствора для инфузий (0,9% раствор хлорида натрия). В исключительных обстоятельствах, когда 0,9% раствор натрия хлорида нельзя применять по клиническим причинам, в качестве растворителя можно применять 5% глюкозу.

Рекомендуется добавить примерно 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия к флакону.

Хорошо встряхнуть и перенести образовавшуюся суспензию в емкость с раствором для инфузий.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: СУСПЕНЗИЯ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ГОТОВЫМ РАСТВОРОМ ДЛЯ ИНФУЗИЙ.

Повторить процедуру, снова прибавив 10 мл раствора для инфузий для того, чтобы все содержимое флакона перешло к раствору для инфузий.

Образовавшуюся смесь нужно встряхивать, пока она не станет прозрачной.

Концентрация восстановленного раствора после вышеуказанной процедуры составляет примерно 5 мг/мл имипенема и циластатина.

Разбавленные растворы следует немедленно применять. Временный интервал между началом обновления и окончанием внутривенной инфузии не должен превышать 2 часа.

Дети

Поскольку недостаточно клинических данных, не рекомендуется применять СИНЕРПЕН детям до 1 года и детям с нарушениями функций почек (креатинин сыворотки > 2 мг/дл) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Передозировка

Возникающие симптомы передозировки согласуются с профилем побочных реакций; они могут включать судороги, спутанность сознания, тремор, тошноту, рвоту, гипотензию, брадикардию.

Нет специфической информации о лечении при передозировке препаратом. Препарат удаляется путем гемодиализа. Однако эффективность этой процедуры при передозировке не установлена. Лечение симптоматическое.

Побочные реакции

При внутривенном применении имипенема/циластатина сообщалось о таких наиболее распространенных системных побочных реакциях, которые, возможно, были связаны с лечением: тошнота (2,0%), диарея (1,8%), рвота (1,5%), сыпь (0,9%), лихорадка (0,5%), артериальная гипотензия (0,4%), судороги (0,4%), головокружение (0,3%), зуд (0,3%), крапив (0,2%), сонливость (0,2%); местными побочными реакциями были: флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте инъекции (0,7%), эритема в месте инъекции (0,4%) и индукция вены (0,2%); также отмечалось увеличение уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Побочные явления были распределены по классам систем органов и частоте: очень распространены (от $> 1/10$), распространены (от $> 1/100$ до $< 1/10$), нераспространены (от $> 1/1000$ до $< 1/100$), редки (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие (от $< 1/10000$) и частота неизвестна (нельзя оценить на основании доступных данных).

Инфекции и инвазии: редкие: псевдомембранозный колит, кандидоз; очень редки: гастроэнтерит.

Со стороны крови и лимфатической системы: распространены: эозинофилия; нераспространенные: панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз; жидкие: агранулоцитоз; очень редки: гемолитическая анемия, угнетение функции костного мозга.

Со стороны иммунной системы: жидкие: анафилактические реакции.

Со стороны психики: нераспространенные: психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания.

Со стороны нервной системы: нераспространенные: судороги, миоклоническая активность, головокружение, сонливость; редкие: энцефалопатия, парестезия, фокальный тремор, искажение вкуса; очень редки: ухудшение тяжелой миастении, головная боль; частота неизвестна: ажитация, дискинезия.

Со стороны органов слуха и лабиринта: жидкие: потеря слуха; очень редки: вертиго, шум в ушах.

Кардиальные нарушения: очень редки: цианоз, тахикардия, сильное сердцебиение.

Сосудистые расстройства: распространены: тромбофлебит; нераспространенные: артериальная гипотензия; очень редки: приливы.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редки: диспноэ, гипервентиляция, фарингеальная боль.

Со стороны пищеварительного тракта: распространены: диарея, рвота, тошнота. Тошнота и/или рвота, связанные с лекарственным препаратом, более часто наблюдаются у пациентов с гранулоцитопенией, чем у пациентов без гранулоцитопении, лечившихся препаратом. Жидкие: изменение цвета зубов и языка; очень редки: геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, увеличенное слюноотделение.

Гепатобилиарные нарушения: редкие: печеночная недостаточность, гепатит; очень редки: молниеносный гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: распространены: сыпь (например, экзантематозная); нераспространенные: крапивница, зуд; редкие: токсический эпидермальный некролиз, болезнь Квинке, синдром Стивенса – Джонсона, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит; очень редки: гипергидроз, изменения структуры кожи.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: очень редкие: полиартралгия, боль в торкальном участке позвоночника.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: жидкие: ОПН, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасная, не следует путать с гематурией). Влияние препарата СИНЕРПЕН на изменение функции почек трудно оценить, поскольку обычно присутствовали факторы, предопределяющие склонность к преренальной азотемии или к ухудшению функции почек.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редки: генитальный зуд.

Общие нарушения и состояния в месте применения: нераспространенные: лихорадка, местная боль и индурация в месте инъекции, эритема в месте инъекции; очень редки: дискомфорт в области груди, астения/слабость.

Исследования: распространены: увеличение уровней трансаминаз в сыворотке крови; увеличение уровней щелочной фосфатазы в сыворотке крови; нераспространенные: положительная прямая проба Кумбса, удлинение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, повышение уровня креатинина в сыворотке, повышение уровней азота мочевины крови.

В ходе исследований с участием детей в возрасте > 3 месяцев сообщали о побочных реакциях, совершенно похожих на наблюдавшиеся у взрослых пациентов.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Важно отчитываться о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет и дальше контролировать соотношение польза/риск при применении лекарственного средства. Квалифицированных работников в области здравоохранения просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 флакону 30 мл в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед/Sun Pharmaceutical Industries Limited.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Индастриал Ареа 3, Девас - 455001, Индия/Industrial Area 3, Dewas, 455001, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).