

## **Состав**

*действующие вещества:* имипенем; циластатин.

1 флакон содержит имипенема (в виде имипенема моногидрата) 500 мг  
циластатина (в виде циластатина натрия) 500 мг

*вспомогательные вещества:* натрия гидрокарбонат.

## **Лекарственная форма**

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* порошок от белого до почти белого или слегка желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного применения, Карбапенемы.  
Имипенем и ингибитор фермента. Код АТХ J01D H51.

## **Фармакодинамика**

Имипенем/Циластатин состоит из двух компонентов: имипенема, первого представителя нового класса б-лактамных антибиотиков - тиенамицина, и циластатина натрия, особого ингибитора фермента, блокирует метаболизм имипенема в почках и значительно повышает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Весовое соотношение имипенема и циластатина натрия в препарате составляет 1: 1.

Класс тиенамициновых антибиотиков, к которому принадлежит имипенем, характеризуется широким спектром мощной бактерицидного действия, чем тот, что обеспечивается любым из изученных антибиотиков.

Имипенем/Циластатин показан для лечения смешанных инфекций, вызванных чувствительными к нему штаммами аэробных и анаэробных бактерий.  
Имипенем/Циластатин обнаружил свою эффективность при лечении многих инфекций, вызванных аэробными и анаэробными грамположительными и грамотрицательными бактериями, устойчивыми к цефалоспорином, в том числе и к цефазолина, цефоперазона, цефалотину, цефокситина, цефотаксима, моксалактам, цефамандола, цефтазидима и цефтриаксона. Большое количество инфекций, обусловленных устойчивыми к аминогликозидам (гентамицин, амикацина, тобрамицину) и/или пенициллинам (ампициллин, карбенициллина,

пенициллина-G, тикарциллину, пиперациллина, азлоциллина, мезлоциллином) возбудителями, также поддается лечению данной комбинацией.

Имипенем/Циластатин не показан для лечения менингита.

Имипенем/Циластатин является мощным ингибитором синтеза клеточной стенки бактерии и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных патогенных микроорганизмов.

Имипенем/Циластатин вместе с новейшими цефалоспоридами и пенициллинами обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных видов, но его выдающимся чертой является высокая активность в отношении грамположительных видов, ранее наблюдалась только в  $\beta$ -лактамных антибиотиков узкого спектра. Спектр активности препарата

Имипенем/Циластатин охватывает *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Bacteroides fragilis*, разную по составу и проблемную в клиническом плане группу возбудителей, устойчивых, как правило, к другим антибиотикам. Имипенем/Циластатин эффективен против большого количества микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Serratia* и *Enterobacter*, которые являются от природы устойчивыми к большинству  $\beta$ -лактамным антибиотикам.

Антибактериальный спектр имипенема/циластатина шире, чем любого другого из уже известных антибиотиков, и охватывает все клинически важные патогенные микроорганизмы. К микроорганизмам, по которым Имипенем/Циластатин обычно эффективен *in vitro*, относятся:

#### Грамотрицательные аэробные бактерии

виды *Achromobacter*

Виды *Acinetobacter* (ранее *Mima* - *Herellea*)

*Aeromonas hydrophila*

виды *Alcaligenes*

*Bordetella bronchicantis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Bordetella pertussis*

*Brucella melitensis*

*Burkholderia pseudomallei* (ранее *Pseudomonas pseudomallei*)

*Burkholderia stutzeri* (ранее *Pseudomonas stutzeri*)

виды *Campylobacter*

виды *Carnocytophaga*

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 штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы)

*Haemophilus parainfluenzae*

*Hafnia alvei*

виды *Klebsiella*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella ozaenae*

*Klebsiella pneumoniae*

виды *Moraxella*

*Morganella morganii* (ранее *Proteus morganii*)

*Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу)

*Neisseria meningitidis*

виды *Pasteurella*

*Pasteurella multocida*

*Plesiomonas shigelloides*

виды *Proteus*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

виды *Providencia*

*Providencia alcalifaciens*

*Providencia rettgeri* (ранее *Proteus rettgeri* )

*Providencia stuartii*

Виды *Pseudomonas* \*

*Pseudomonas fluorescens*

*Pseudomonas putida*

*Pseudomonas aeruginosa*

виды *Salmonella*

*Salmonella typhi*

виды *Serratia*

*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 относительно препарата Имипенем/Циластатин.

*Грамположительные аэробные бактерии*

виды *Bacillus*

*Enterococcus faecalis*

*Erysipelothrix rhusiopathiae*

*Listeria monocytogenes*

виды *Nocardia*

виды *Pediococcus*

*Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу)

*Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus* группы C

*Streptococcus* группы G

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Viridans Streptococci* (включая  $\alpha$  и  $\gamma$ -гемолитические штаммы)

*Enterococcus faecium* и некоторые устойчивые к метициллину стафилококки, нечувствительные к препарату Имипенем/Циластатин.

*Грамотрицательные анаэробные бактерии*

виды *Bacteroides*

*Bacteroides distasonis*

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovalus

Bacteroides thelaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus

Bilophila wadsworthia

виды Fusobacterium

Fusobacterium necrophorum

Fusobacterium nucleatum

Porphyromonas asaccharolytica (ранее Bacteroides asaccharolyticus )

Prevotella bivia (ранее Bacteroides bivius )

Prevotella disiens (ранее Bacteroides disiens )

Prevotella intermedia (ранее Bacteroides intermedius )

Prevotella melaninogenica (ранее Bacteroides melaninogenicus )

Veilonella spp.

*Грамположительные анаэробные бактерии*

виды Actinomyces

виды Bifidobacterium

виды Clostridium

Clostridium perfringens

виды Eubacterium

виды Lactoballus

виды Mobiluncus

Microaerophilic streptococcus

виды Peptococcus

виды Peptostreptococcus

Виды Propionibacterium (включая P. acnes )

### Другие

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium smegmatis

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

### **Фармакокинетика**

*Имипенем.* У здоровых добровольцев инфузия препарата Имипенем/Циластатин в дозе 500 мг в течение 20 минут приводила к пиковым уровням в плазме крови имипенема от 21 до 58 мкг/мл. Связывание имипенема с протеинами сыворотки крови человека составляет примерно 20%.

При применении отдельно имипенем метаболизируется в почках дегидропептидазы-И. Индивидуальное восстановление в моче было в диапазоне от 5% до 40%, в среднем в нескольких исследованиях - 15% - 20%.

Циластатин - специфический ингибитор фермента дегидропептидазы-I, он эффективно подавляет метаболизм имипенема, поэтому одновременное применение имипенема и циластатина позволяет достичь терапевтических антибактериальных уровней имипенема в моче и плазме.

Период полувыведения имипенема из плазмы крови составлял 1 час. Примерно 70% примененного антибиотика проявляли в интактном виде в моче в течение 10 часов, и дальнейшего выведения препарата с мочой не наблюдалось. При применении препарата Имипенем/Циластатин по схеме каждые 6 часов не наблюдалось накопление имипенема в плазме крови или мочи у пациентов с нормальной функцией почек. Совместное применение препарата Имипенем/Циластатин и пробенецида приводило к минимальному повышению уровня в плазме и полувыведения имипенема из плазмы крови.

Циластатин. Пиковые уровни в плазме крови циластатина после 20-минутной инфузии препарата в дозе 500 мг находились в диапазоне от 21 до 55 мкг/мл. Связывание циластатина с белками плазмы крови человека составляет примерно 40%. Период полувыведения циластатина из плазмы крови составляет примерно 1 час. Примерно 70 - 80% дозы циластатина течение 10 часов после применения

препарата выводится в неизменном виде с мочой. После этого циластатин не обнаруживался в моче. Примерно 10% проявляли в виде метаболита N-ацетил, которое оказывает угнетающее действие по дегидропептидазы, сравнимую с таковой оригинального препарата. Совместное применение препарата и пробенецида приводит к увеличению вдвое уровня в плазме крови и периода полувыведения циластатина, но не оказало влияния на восстановление с мочой циластатина.

### Почечная недостаточность

После однократной дозы имипенема/циластатина 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 м<sup>2</sup>), умеренной (CrCL 30-<50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и тяжелой (CrCL <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (CrCL > 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 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 дозы имипенема/циластатина 250 мг/250 мг, примененной через 24 часа после гемодиализа, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для имипенема и циластатина была больше соответственно в 3,7 и 16,4 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Выведение с мочой, почечный клиренс и клиренс имипенема и циластатина уменьшаются вместе со снижением функции почек после введения препарата Имипенем/Циластатин.

### *Печеночная недостаточность*

Фармакокинетика имипенема у пациентов с печеночной недостаточностью устанавливалась. -За ограниченного объема печеночного метаболизма имипенема ожидается, что печеночная недостаточность не влияет на его фармакокинетику. Поэтому не рекомендуется коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью.

### *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, чем экспозиция 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 дозы имипенема/циластатина

500 мг/500 мг, вводимых в течение 20 минут, согласовывалась с ожидаемыми результатами у пациентов с незначительной почечной недостаточностью, для которых любые изменения дозы считаются ненужными. Средние величины полувыведения имипенема и циластатина из плазмы крови составляли соответственно  $91 \pm 7$  минут и  $69 \pm 15$  минут. Многократное дозирование не имело влияния на фармакокинетiku имипенема или циластатина, и не наблюдалось каких-либо накопления имипенема/циластатина.

### **Показания**

Лечение инфекций у взрослых и детей старше 1 года, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: внутрибрюшные инфекции; инфекции нижних дыхательных путей (тяжелая пневмония, включая больничную и вентиляторасоцированную пневмонию).

Интранатальные и послеродовые инфекции; осложненные инфекции мочеполовой системы; осложненные инфекции кожи и мягких тканей; инфекции костей и суставов; септицемия, эндокардит.

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

Лечение пациентов с бактериемией, что ассоциированная или вероятно ассоциированная с любой из вышеуказанных инфекций.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, других препаратов карбапенему, острые проявления повышенной чувствительности (например анафилактические реакции, реакции кожи тяжелой степени) в другие  $\beta$ -лактамным антибиотикам (например к пенициллину или цефалоспоринов).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

У больных, получавших ганцикловир вместе с имипенемом/циластатином для внутривенного применения, отмечались генерализованные судороги. Эти препараты можно применять совместно только в случае, когда ожидаемая польза от применения превышает возможный риск.

Сообщалось о снижении уровня вальпроевой кислоты в плазме крови при одновременном применении с карбапенемами, а в некоторых случаях сообщали о внезапных судороги. Поэтому не рекомендуется одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты/натрия вальпроата.

### Пероральные антикоагулянты

Одновременное применение антибиотиков с варфарином может увеличить его антикоагуляционные эффекты. Было получено много отчетов по увеличению антикоагулянтных эффектов пероральных антикоагулянтов, включая варфарин, у пациентов, которые одновременно принимают антибиотики. Риск может меняться в зависимости от типа инфекции, возраста и общего статуса пациента. Рекомендуется проводить частый мониторинг международного нормализованного отношения (INR) во время и после сопутствующего применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

Одновременное применение имипенема/циластатина и пробенецида приводило к минимальному увеличению концентрации имипенема в плазме и периода полувыведения имипенема из плазмы крови. Выведение с мочой активного (неусвоенного) имипенема уменьшалось примерно до 60% дозы, когда препарат применяли с пробенецидом. Одновременное применение препарата и пробенецида удваивало уровень циластатина в плазме и период полувыведения циластатина, но не имело никакого влияния на выведение циластатина с мочой.

## **Особенности применения**

### Общие рекомендации

При выборе имипенема/циластатина качестве препарата для лечения в каждом конкретном случае следует учитывать целесообразность применения карбапенемов учитывая тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим приемлемых для применения антибактериальных средств и учитывая возможность наличия резистентных к карбапенему бактерий.

### Гиперчувствительность

Известны некоторые клинические и лабораторные данные, которые указывают на частичную перекрестную аллергенность препарата Имипенем/Циластатин и других б-лактамных антибиотиков, пенициллинов и цефалоспоринов. Тяжелые реакции (включая анафилаксии) наблюдаются при применении большинства б-лактамным антибиотикам. Перед началом терапии препаратом следует тщательно изучить анамнез больного на наличие реакции гиперчувствительности к карбапенемов, пенициллинов, цефалоспоринов, других б-лактамных антибиотиков и других аллергенов (см. Раздел «Противопоказания»). Если во время применения препарата развилась аллергическая реакция, препарат следует отменить и принять соответствующие меры. Серьезные анафилактические реакции требуют неотложной терапии.

### Функции печени

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

Пациентам с существовавшими ранее заболеваниями печени следует контролировать функции печени во время лечения имипенемом/циластатином. Нет нужды в коррекции дозы.

### Гематология

Во время лечения имипенемом/циластатином возможна положительная прямая или непрямая проба Кумбса.

### Антибактериальный спектр

Перед любым эмпирическим лечением следует учитывать антибактериальный спектр имипенема/циластатина, особенно при состояниях, представляющих угрозу для жизни пациента. Кроме того, следует соблюдать осторожность из-за ограниченной чувствительности определенных патогенов (ассоциированных, например, с бактериальными инфекциями кожи и мягких тканей) до имипенема/циластатина. 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 восприимчивым (ы) к такому лечению. Одновременное применение данного средства против устойчивого к метициллину *Staphylococcus aureus*(MRSA) может быть показано, когда подозревается или доказано наличие MRSA-инфекций при утвержденных показаниях. Одновременное применение аминогликозидов может быть показано, когда подозревается или доказано участие инфекций

*Pseudomonas aeruginosa* при утвержденных показаниях.

### Clostridium difficile

Развитие псевдомембранозного колита был зарегистрирован как осложнение при применении почти всех антибиотиков; формы его могут быть от легких к таким, которые угрожают жизни больного. Поэтому антибиотики необходимо с осторожностью назначать больным, в анамнезе которых оказываются желудочно-кишечные заболевания, особенно колиты. Важно помнить о возможности развития псевдомембранозного колита, когда у больного во время лечения или после прекращения лечения антибиотиками развивается диарея. Следует рассматривать возможность прекращения терапии имипенемом/циластатином и применения специфического лечения *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, которые ингибируют перистальтику.

### Менингит

Препарат рекомендован для лечения менингита.

### Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек имипенем/циластатин кумулируется. Если доза препарата не будет снижена в связи с состоянием функции почек, возможно развитие побочных реакций со стороны центральной нервной системы (см. «Способ применения и дозы» и ниже).

### Центральная нервная система (ЦНС)

Как и при терапии антибиотиками группы  $\beta$ -лактамов, при применении препарата Имипенем/Циластатин описана побочные эффекты со стороны ЦНС как миоклония, спутанность сознания или судороги, особенно в случае превышения рекомендованных доз, которые определялись в зависимости от функции почек и массы тела. Обычно подобные расстройства отмечались у пациентов с поражением ЦНС (травмами головного мозга или приступами судорог в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, в которых возможна кумуляция препарата в организме. В связи с этим, особенно для подобных больных, крайне необходимо строго придерживаться рекомендуемых доз и лечебного режима. Терапию противосудорожными препаратами нужно продолжить больным с судорогами в анамнезе.

Особенно внимательно следует относиться к неврологическим симптомам или судорог у детей с известными факторами риска развития судорог или получающих сопутствующее лечение лекарственными средствами для снижения

интенсивности судом.

Если в процессе лечения возникают фокальный тремор, миоклония или судорожные припадки, пациенты должны пройти неврологическое обследование с назначением противосудорожной терапии, если к этому она не была назначена. Если симптомы нарушений со стороны ЦНС сохраняются, то дозу препарата Имипенем/Циластатин нужно уменьшить или совсем отменить препарат.

Имипенем/Циластатин не показан для лечения пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 5$  мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ , за исключением случаев, когда через 48 часов будет проведен гемодиализ. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, Имипенем/Циластатин рекомендуется только тогда, когда положительные результаты лечения превышают потенциальный риск развития судорог.

### Вспомогательные вещества

Препарат содержит 37,6 мг натрия (1,6 мг-экв.), что следует учитывать при применении его пациентам, которые находятся на контролируемой натриевой (бессолевой) диете.

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

Учитывая риск возникновения побочных явлений как галлюцинации, сонливость, головокружение, следует избегать управления автотранспортом и работы с механизмами при применении препарата.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Применение препарата для лечения беременных женщин должным образом не изучено, поэтому назначать его в период беременности можно только в случае, если ожидаемая польза для беременной превышает потенциальный риск для плода.

#### *Период кормления грудью*

Имипенем и циластатин экскретируются в небольших количествах в грудное молоко. В случае необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендации доз препарата Имипенем/Циластатин касаются количества имипенема/циластатина, которую будут применять.

Суточную дозу Имипенем/Циластатин определять, принимая во внимание степень тяжести инфекции, тип выделенного патогена (-ов); распределять на несколько одинаковых введения в равных дозах, учитывая состояние функции почек и массу тела.

#### Взрослые пациенты с нормальной функцией почек

Дозы для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и массой тела не менее 70 кг: 500 мг/500 мг каждые 6 часов или 1000 мг/1000 мг каждые 8 часов или через каждые 6 часов.

Для лечения инфекций, установленной или вероятной причиной является менее чувствительны виды бактерий (например, *Pseudomonas aeruginosa*), и тяжелых инфекций (например, в нейтропении пациентов с лихорадкой) рекомендуется применение дозы 1000 мг/1000 мг каждые 6 часов.

Дозу следует снизить для пациентов с:

- КК ≤ 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или
- с массой тела менее 70 кг. Уменьшение дозы в зависимости от массы тела особенно важно для пациентов со значительно меньше 70 кг массой тела и/или умеренной/тяжелой формой нарушения функции почек.

Дозу для пациентов с массой тела менее 70 кг, определять с помощью формулы:

фактическая масса тела (кг) \* стандартная доза 70 (кг)

Максимальная суточная доза не должна превышать 4000 мг/4000 мг в сутки.

#### Взрослые пациенты с нарушениями функции почек

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

Определить общую суточную дозу (то есть 2000/2000, 3000/3000 или 4000/4000 мг), которую обычно применяют пациентам с нормальной функцией почек.

Подобрать необходимый режим ввода пониженной дозы (см. Таблицу 1) согласно клиренса креатинина пациента и продолжительности проведения инфузии (см. «Способ применения»).

Таблица 1

Дозы имипенема/циластатина для взрослых больных с нарушениями функций почек и массой  $\geq 70$  кг \*

| Общая суточная доза для пациентов с нормальной функцией почек (мг/сутки) | КК (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) |             |                 |
|--|----------------------------------|-------------|-----------------|
|  | 41-70                            | 21-40       | 6-20            |
|  | доза в мг (интервал в часах)     |             |                 |
| 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 пациентов с массой тела менее 70 кг дозу следует пропорционально снижать. Пропорциональна доза для больных с массой тела  $< 70$  кг рассчитывается путем деления фактической массы тела пациента (в килограммах) на 70 кг и умножения полученного показателя на соответствующие дозы, рекомендованные в таблице 1.

\*\* - При применении дозы 500 мг/500 мг пациентам с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> значительно возрастает риск возникновения судорог.

Пациентам с клиренсом креатинина  $\leq 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Имипенем/Циластатин в для внутривенного введения не следует назначать, если в течение ближайших 48 часов им не проводить гемодиализ.

### Гемодиализ

При лечении пациентов, у которых клиренс креатинина  $\leq 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и находящихся на гемо- диализе, применяют дозы, рекомендованные пациентам с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Табл. 1).

Как имипенем, так и циластатин выводятся в течение проведения гемодиализа. Пациенту необходимо ввести имипенем/циластатин сразу же после сеанса гемодиализа и в дальнейшем вводить каждые 12 часов после его окончания. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, особенно те, у кого основным заболеванием является заболевание центральной нервной системы, требуют внимательного наблюдения; назначать имипенем/циластатин таким пациентам рекомендуется только при условии, что ожидаемый эффект превышает

возможный риск возникновения судорог (см. «Особенности применения»).

В настоящее время существует недостаточно данных относительно применения препарата 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 в возрасте от 1 года*

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

Для лечения инфекций, установленной или вероятной причиной является менее чувствительны виды бактерий (например, *Pseudomonas aeruginosa*), и тяжелых инфекций (например, в нейтропении пациентов с лихорадкой), рекомендуется применение дозы 25/25 мг/кг через каждые 6 часов.

#### *Дети в возрасте до 1 года и/или с нарушением функции почек*

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

#### Способ применения

Каждый флакон предназначен только для одноразового использования. Перед применением содержимое флакона (порошок) необходимо растворить и развести соответствующим образом (см. Рекомендации ниже). Каждую дозу, не превышающую 500 мг/500 мг Имипенем/Циластатин для внутрен-ньовенного применения, следует вводить в течение 20-30 минут. Каждую дозу, превышающую 500 мг/500 мг следует вводить в течение 40-60 минут. Если у пациента во время инфузии появляется тошнота, необходимо уменьшить скорость введения препарата.

#### *Приготовление раствора для внутривенного введения*

Имипенем/Циластатин для инфузии выпускается в виде стерильного порошка во флаконах, содержащих 500 мг эквивалента имипенема и 500 мг эквивалента

циластатина.

В состав препарата Имипенем/Циластатин как буфер входит натрия гидрокарбонат, который обеспечивает получение раствора с рН от 6,5 до 8,5. Эти изменения рН не имеют существенного значения, если раствор готовить и хранить согласно приведенным указаниям. В препарате Имипенем/Циластатин для внутривенного применения содержится 37,5 мг натрия (1,6 мэкв).

Стерильный порошок Имипенем/Циластатин следует разводить так, как это указано в таблице 2. Полученный раствор необходимо встряхивать до образования прозрачной жидкости. Вариативность цвета раствора от бесцветного до желтого не влияет на активность препарата.

Таблица 2.

Приготовление раствора Имипенем/Циластатин для внутривенного введения

| <b>Доза препарата<br/>Имипенем/Циластатин<br/>(имипенем/циластатин)</b> | <b>Нужный объем<br/>растворителя (мл)</b> | <b>Приблизительная<br/>средняя концентрация<br/>имипенем/циластатина<br/>(мг/мл)</b> |
|---|---|--|
| 500/500   | 100                                       | 5/5  |

Содержимое флакона нужно суспендировать и довести до 100 мл соответствующим раствором для инъекций.

На первом этапе рекомендуется добавить примерно 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида во флакон. В исключительных случаях, когда 0,9% раствор натрия хлорида нельзя применять по клиническим причинам, как растворитель можно применять 5% глюкозу.

Хорошо встряхнуть и перенести суспензию, образовавшуюся в емкости с раствором для инъекций.

Предупреждение: суспензия не является готовым раствором для инъекций.

Повторить процедуру, добавив снова 10 мл раствора для инфузий для того, чтобы все содержимое флакона перешел к раствора 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.

Не замораживать восстановленный раствор.

Неиспользованные материалы и остатки продукта должны быть утилизированы согласно действующим требованиям.

## **Дети**

Поскольку недостаточно клинических данных, не рекомендуется применять препарат Имипенем/Циластатин детям в возрасте до 1 года и детям с нарушениями функции почек (креатинин сыворотки > 2 мг/дл) (см. «Способ применения и дозы»).

## **Передозировка**

Симптомы передозировки, которые могут возникать, согласуются с профилем побочных реакций; они могут включать судороги, спутанность сознания, тремор, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, брадикардия.

Есть специфической информации по лечению при передозировке препаратом. Препарат удаляется путем гемодиализа. Однако эффективность этой процедуры при передозировке не установлена. Лечение симптоматическое.

## **Побочные реакции**

Наиболее распространенными системными побочными реакциями, которые, возможно, были связаны с лечением имипенемом/циластатином, были тошнота (2%), 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%), крапивница (0,2%), сонливость (0,2%).

Наиболее распространенными местными побочными реакциями были: флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте инъекции (0,7%), эритема в месте инъекции (0,4%) и индурации вены (0,2%).

Также отмечалось повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Побочные реакции представлены в таблице 3 по классам систем органов и частоте: очень часто (от > 1/10), часто (от > 1/100 до < 1/10), нечасто (от > 1/1000 до < 1/100), редко (от > 1/10000 до < 1/1000), очень редко (от < 1/10000) и неизвестно (нельзя оценить на основании доступных данных).

Таблица 3

| <b>Класс и систем органов</b>                    | <b>Частота</b> | <b>Побочные реакции</b>  |
|--|----------------|--|
| Инфекции и инвазии                               | редко          | псевдомембранозный колит, кандидоз   |
|  | Очень редко    | гастроэнтерит  |
| Со стороны системы крови и лимфатической системы | часто          | эозинофилия  |
|  | нечасто        | панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз          |
|  | редко          | агранулоцитоз  |
|  | Очень редко    | гемолитическая анемия, угнетение функции костного мозга                      |
| Со стороны иммунной системы                      | редко          | анафилактические реакции   |
| Со стороны психики                               | нечасто        | психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания |
| Со стороны нервной системы                       | нечасто        | судороги, миоклоническая активность, головокружение, сонливость              |
|  | редко          | энцефалопатия, парестезии, фокальный тремор, нарушение вкуса                 |
|  | Очень редко    | усиление миастении гравис, головной боли                                     |

|  |                      |  |
|--|----------------------|--|
| неизвестно   | ажитация, дискинезия |  |
| Со стороны органов слуха и лабиринта                                 | редко                | потеря слуха   |
|  | Очень редко          | вертиго, шум в ушах  |
| Кардиальные нарушения  | Очень редко          | цианоз, тахикардия, сердцебиение   |
| Сосудистые расстройства  | часто                | тромбофлебит   |
|  | нечасто              | артериальная гипотензия  |
|  | Очень редко          | приливы  |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень редко          | одышка, гипервентиляция, фарингеальная боль  |
| Со стороны пищеварительного тракта                                   | часто                | диарея, тошнота, рвота (тошнота и/или рвота, связанные с лекарственным средством, возникают чаще у пациентов с гранулоцитопенией, чем у пациентов без нейтропении) |
|  | редко                | изменение цвета зубов и/или языка  |
|  | Очень редко          | геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, увеличенное слюноотделение  |

|   |             |   |
|---|-------------|---|
| Гепатобилиарной системы                                       | редко       | печеночная недостаточность, гепатит   |
|   | Очень редко | молниеносный гепатит  |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки                         | часто       | высыпания (например, экзантематозные)   |
|   | нечасто     | крапивница, зуд   |
|   | редко       | токсический эпидермальный некролиз, синдром Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит   |
|   | Очень редко | гипергидроз, изменения структуры кожи   |
| Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани | Очень редко | полиартралгия, боль в торакальной области позвоночника  |
| Со стороны почек и мочевыделительной системы                  | редко       | острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасная, не следует путать с гематурией) Роль препарата в изменениях функции почек трудно оценить, поскольку обычно присутствовали факторы, обуславливающие склонность к преренальной азотемии или ухудшение функции почек |

|  |             |  |
|--|-------------|--|
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Очень редко | генитальный зуд  |
| Общие нарушения и состояния в месте введения       | нечасто     | лихорадка, местный боль и индурация в месте инъекции, эритема в месте инъекции   |
|  | Очень редко | дискомфорт в области груди, астения/слабость   |
| Исследование                                       | часто       | повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови  |
|  | нечасто     | положительная прямая проба Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, повышение уровня азота мочевины крови |

При применении имипенема/циластатина детям > 3 месяцев сообщали о побочных реакциях, вполне подобные тем, которые наблюдались у взрослых пациентов.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

*Несовместимость.* Препарат химически несовместим с лактата (солями молочной кислоты) и его нельзя разводить растворителями, в состав которых они входят. Несмотря на это, препарат Имипенем/Циластатин можно вводить через ту же внутривенную систему, через которую осуществляется инфузия растворов лактата.

Препарат не разрешается смешивать с другими антибиотиками и любыми другими лекарственными средствами, кроме тех, которые указаны в разделе «Способ применения».

### **Упаковка**

По 1 г порошка во флаконах из бесцветного стекла. По 1 флакону в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 61115, Харьковская обл., Город Харьков, улица Северина Потоцкого, дом 36.

### **Источник инструкции**

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