

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Имипенем+Циластатин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Имипенем+[Циластатин]

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий

**Состав на 1 флакон/бутылку:**

Стерильная смесь, содержащая:

*действующие вещества:* имипенема моногидрат – 530,0 мг (в пересчете на имипенем – 500,0 мг), циластатин натрия – 532,0 мг (в пересчете на циластатин – 500,0 мг);

*вспомогательное вещество:* натрия гидрокарбонат – 20,0 мг.

**Описание:** белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик-карбапенем + дегидропептидазы ингибитор

**Код АТХ:** J01DH51

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Препарат Имипенем+Циластатин состоит из двух компонентов: 1) имипенема, бета-лактамного антибиотика широкого спектра действия, производного тиенамицина, относящегося к группе карбапенемов; 2) циластатина натрия – фермента-ингибитора метаболизма имипенема в

почках и значительно увеличивающего концентрацию неизменного имипенема в мочевыводящих путях.

Имипенем подавляет синтез клеточной стенки бактерий и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Циластин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает бета-лактамазу бактерий.

Имипенем устойчив к разрушению бактериальной бета-лактамазой, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* и *Enterobacter spp.*, которые устойчивы к большинству бета-лактамных антибиотиков.

Антибактериальный спектр включает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы.

**Активен в отношении следующих микроорганизмов *in vitro*, а также *in vivo*:**

Грамотрицательных аэробных бактерий: *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, включая *Serratia marcescens*;

Грамположительных аэробных бактерий: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;

Грамотрицательных анаэробных бактерий: *Bacteroides spp.*, включая *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*;

Грамположительных анаэробных бактерий: *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*;

**Импипенем оказывает бактерицидное действие *in vitro* на следующие микроорганизмы (клиническая эффективность не установлена):**

Грамположительные аэробы: *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* групп С, G и группы *viridans*;

Грамотрицательные аэробы: *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, включая штаммы, образующие пенициллиназу, *Pasteurella spp.*, *Providencia stuartii*;

Грамотрицательные анаэробы: *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella spp.*;

**Нечувствительны:** *Enterococcus faecium*, метициллин-резистентные *Staphylococcus spp.*, *Xanthomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*.

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

#### **Фармакокинетика**

После в/в введения раствора препарата Импипенем+Циластатин время достижения максимальной концентрации ( $TC_{max}$ ) в плазме составляет 20 минут для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл для импипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения препарата Импипенем+Циластатин в течение 4-6 часов  $C_{max}$  импипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Период полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час. Связывание с белками плазмы составляют 20 % для импипенема и 40 % — для циластатина. Примерно 70 % введенного в/в импипенема выводится почками в течение 10 часов. Концентрация импипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 часов после в/в введения препарата Импипенем+Циластатин. Около 70-80 % циластатина выводится почками в течение 10 часов после в/в введения препарата.



При в/в введении препарата Имипенем+Циластатин через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали.

После в/в введения препарата Имипенем+Циластатин в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентрации имипенема в тканях и средах организма человека:

Ткань или среда	Концентрация имипенема мкг/мл или мкг/г	Время измерения (ч)
Стекловидное тело глазного яблока	3,4	3,5
Внутриглазная жидкость	2,99	2,0
Ткань легкого	5,6	1,0
Мокрота	2,1	1,0
Плевральная жидкость	22,0	1,0
Перитонеальная жидкость	23,9	2,0
Желчь	5,3	2,25
Ликвор (без воспаления)	1,0	4,0
Ликвор (при воспалении)	2,6	2,0
Секрет предстательной железы	0,2	1,0-1,5
Ткань предстательной железы	5,3	1,0-2,75
Фаллопиевы трубы	13,6	1,0
Эндометрий	11,1	1,0
Миометрий	5,0	1,0
Костная ткань	2,6	1,0
Интерстициальная жидкость	16,4	1,0
Кожа	4,4	1,0
Соединительная ткань	4,4	1,0

### Показания к применению

Препарат применяется для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

- интраабдоминальные инфекции, вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы),

*Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*

- инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*.
- инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные), вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*; *Serratia spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*
- инфекции костей и суставов, вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- бактериальная септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Bacteroides spp.*, включая *Bacteroides fragilis*.
- инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы).



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

Профилактика послеоперационных осложнений у пациентов группы риска с высокой вероятностью развития послеоперационного инфекционного осложнения, а также у пациентов с высоким риском интраоперационного инфицирования в ходе хирургического вмешательства.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; повышенная чувствительность к другим карбапенемам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые другие бета-лактамы антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины).
- Дети до 3 месяцев.
- Дети с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).
- Пациенты с клиренсом креатинина (КК) менее 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ).

### **С осторожностью**

Заболевания центральной нервной системы, при КК менее 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, пациенты, находящиеся на гемодиализе, пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, псевдомембранозный колит.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат Имипенем+Циластатин следует использовать во время беременности только

в том случае, если польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода.

Имипенем обнаруживается в грудном молоке. Если применение препарата Имипенем+Циластатин признается необходимым, то кормление ребенка грудным молоком следует прекратить.

#### **Способ применения и дозы**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.**

В рекомендациях по дозировке препарата Имипенем+Циластатин указано количество имипенема, подлежащего введению.

Расчет общей суточной дозы препарата Имипенем+Циластатин должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько применений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов, функции почек и массы тела.

#### ***Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек***

Дозы, приведенные в Таблице 1, рассчитаны для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и массой тела  $\geq 70$  кг. У пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 70$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Таблицу 2) и/или массой тела менее 70 кг (см. Таблицу 3) необходимо снижение дозы препарата. Особенно важно снижение дозы в зависимости от массы тела у тех пациентов, у которых масса значительно ниже 70 кг, и/или имеется умеренно выраженная или тяжелая почечная недостаточность. Средняя терапевтическая суточная доза составляет 1-2 г имипенема, разделенная на 3-4 применения (см. Таблицу 1). Для лечения инфекций средней тяжести препарат может также применяться в дозе 1 г дважды в день.

В случае инфекций, вызванных менее чувствительными микроорганизмами, суточная доза препарата для внутривенных инфузий может быть увеличена до максимальной - 4 г (имипенема) в день или 50 мг/кг в день в зависимости от того, какая доза будет меньше. Каждая доза препарата

Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг должна вводиться внутривенно в течение 20-30 минут. Каждая доза свыше 500 мг, должна вводиться внутривенно на протяжении 40-60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

**Таблица 1. Режим дозирования препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нормальной функцией почек и массой тела  $\geq 70$  кг\***

Степень тяжести инфекции	Доза имипенема, мг	Перерыв между инфузиями	Общая суточная доза
Легкая	250 мг	6 часов	1,0 г
Средняя	500 мг	8 часов	1,5 г
	1000 мг	12 часов	2,0 г
Тяжелая (чувствительные возбудители)	500 мг	6 часов	2,0 г
Тяжелая и/или угрожающая жизни	1000 мг	8 часов	3,0 г
Тяжелая и/или угрожающая жизни, вызванная менее чувствительными микроорганизмами (в первую очередь некоторыми штаммами <i>P. aeruginosa</i> )	1000 мг	6 часов	4,0 г

\* У пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

В связи с высокой антимикробной активностью препарата Имипенем+Циластатин рекомендуется, чтобы его общая суточная доза не превышала 50 мг/кг или 4 г (имипенема)/день в зависимости от того, какая доза будет меньше. Хотя пациенты с муковисцидозом с нормальной почечной функцией получали лечение препаратом Имипенем+Циластатин в



дозе до 90 мг/кг в день, разделенной на несколько применений, общая доза не превышала 4 г (имипенема) в день.

Препарат Имипенем+Циластатин успешно применялся в монотерапии у онкологических больных с ослабленным иммунитетом в случае подтвержденных или предполагаемых инфекций, например, сепсиса.

***Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек***

Для коррекции дозы препарата при лечении взрослых пациентов с нарушенной функцией почек необходимо:

- Основываясь на характеристиках инфекции, выбрать из Таблицы 1 общую суточную дозу препарата.
- Из Таблицы 2 подобрать соответствующую уменьшенную дозу препарата, исходя из суточной дозы (Таблица 1) и клиренса креатинина данного пациента. (Для расчета времени инфузии см. раздел «Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек»).
- Из Таблицы 3 выбрать в левом столбце значение массы тела, ближайшее к массе тела пациента (кг).

**Таблица 2. Режим дозирования препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушенной функцией почек и массой тела  $\geq 70$  кг\***

Общая суточная доза имипенема, из Таблицы 1	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
1,0 г в день	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 8 часов
1,5 г в день	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
2,0 г в день	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
3,0 г в день	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
4,0 г в день	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 12 часов

\* У пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

**Таблица 3. Режим дозирования препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушенной функцией почек и/или массой тела менее 70 кг**

Максимальная суточная доза 1,0 г

Масса тела (кг)	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	≥71 кг	41-70	21-40	6-20
≥70 кг	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов
50	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов
40	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов
30	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов	по 125 мг через 12 часов

Максимальная суточная доза 1,5 г

Масса тела (кг)	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	≥71 кг	41-70	21-40	6-20
≥70 кг	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
50	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов
30	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов

Максимальная суточная доза 2,0 г

Масса тела (кг)	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	≥71 кг	41-70	21-40	6-20
≥70 кг	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
60	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
50	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 250 мг через 8 часов	по 125 мг через 6 часов	по 125 мг через 8 часов	по 125 мг через 12 часов

Максимальная суточная доза 3,0 г

Масса тела (кг)	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	≥71 кг	41-70	21-40	6-20
≥70 кг	по 1000 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
60	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
50	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
40	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов



Максимальная суточная доза 4,0 г

Масса тела (кг)	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	≥71 кг	41-70	21-40	6-20
≥70 кг	по 1000 мг через 6 часов	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 12 часов
60	по 1000 мг через 8 часов	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
50	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 500 мг через 12 часов
40	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 12 часов
30	по 500 мг через 8 часов	по 250 мг через 6 часов	по 250 мг через 8 часов	по 250 мг через 12 часов

При введении дозы 500 мг пациентам с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> возможно увеличение риска развития судорог.

Препарат Имипенем+Циластатин не следует вводить внутривенно пациентам с клиренсом креатинина меньше 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имипенем+Циластатин будет проводиться гемодиализ.

#### Гемодиализ

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, находящихся на гемодиализе, следует применять рекомендации по режиму дозирования препарата Имипенем+Циластатин для пациентов с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. раздел «Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек»).

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий должен вводиться пациентам после гемодиализа и затем через 12-ти часовые интервалы с момента завершения процедуры. За

пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение; назначение препарата Имипенем+Циластатин пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «С осторожностью»).

В настоящее время нет достаточных данных для того, чтобы рекомендовать препарат Имипенем+Циластатин для внутривенных введений пациентам, находящимся на перитонеальном диализе.

Состояние почек у пациентов пожилого возраста не может быть в полной мере определено только на основании измерения уровня остаточного азота крови или креатинина. Для подбора дозировок таким пациентам рекомендуется определение клиренса креатинина.

#### ***Пожилые пациенты***

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется.

#### ***Нарушение функции печени***

Для пациентов с нарушенной функцией печени коррекции дозы не требуется.

#### ***Профилактика***

##### ***Режим дозирования для взрослых пациентов***

Для профилактики послеоперационных инфекций у взрослых препарат Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий следует вводить в дозе 1 г при вводной анестезии и затем 1 г через 3 часа. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска (например, при операциях на толстой и прямой кишке) следует вводить две дополнительные дозы по 500 мг через 8 и 16 часов после вводного наркоза.

##### ***Схема дозирования для детей с 3-х месячного возраста***

Для детей рекомендуется следующая схема дозирования:

- Дети с массой тела  $\geq 40$  кг должны получать такие же дозы, как и взрослые пациенты.

- Дети старше 3-х месяцев с массой тела менее 40 кг должны получать препарат в дозе 15 мг/кг с 6-часовыми интервалами. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

Препарат Имипенем+Циластатин не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

#### ***Приготовление раствора для внутривенных инфузий***

Препарат Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам.

Лекарственная форма препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий обладает химической несовместимостью с молочной кислотой (лактатом) и не должна готовиться на основе растворителей, содержащих лактат. Однако внутривенно препарат Имипенем+Циластатин может вводиться через ту же инфузионную систему, что и раствор, содержащий лактат.

Раствор препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузийготавливается в соответствии с приведенной ниже Таблицей 4. Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора. Цвет растворов препарата Имипенем+Циластатин варьируется от бесцветного до желтого (изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).

**Таблица 4. Приготовление раствора препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий.**

<b>Доза препарата Имипенем+Циластатин (мг имипенема)</b>	<b>Объем добавляемого растворителя (мл)</b>	<b>Средняя концентрация инфузионного раствора препарата Имипенем+Циластатин (мг/мл имипенема)</b>
500	100	5



Для флакона 20 мл, 25 мл

Во флакон с препаратом Имипенем+Циластатин предварительно необходимо добавить 10 мл соответствующего растворителя из перечня, представленного в Таблице 5. Полученную первичную суспензию необходимо тщательно встряхнуть и добавить в инфузионный флакон, содержащий 90 мл инфузионного растворителя.

ПЕРВИЧНУЮ СУСПЕНЗИЮ НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ.

Для полного переноса препарата процедуру необходимо повторить. Добавив во флакон с остатками порошка 10 мл ранее полученного раствора из инфузионного флакона.

Полученную суспензию необходимо тщательно встряхнуть и добавить в инфузионный флакон, содержащий 90 мл инфузионного растворителя. Общий объем растворителя — 100 мл.

Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

В Таблице 5 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Имипенем+Циластатин, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

**Таблица 5.**

Растворитель	Срок стабильности препарата	
	Комнатная температура (25 °С)	Холодильник (4 °С)
0,9 % раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы	4 часа	24 часа
10 % раствор декстрозы	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы и 0,9 % раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы и 0,45 % раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы и 0,225 % раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа

5 % раствор декстрозы и 0,15 % раствор калия хлорида	4 часа	24 часа
5 % и 10 % раствор маннитола	4 часа	24 часа

### Побочное действие

В клинических исследованиях Имипенем+[Циластатин] внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными побочными эффектами, вероятно связанными с применением препарата, были тошнота (2,0 %), диарея (1,8 %), рвота (1,5 %), сыпь (0,9 %), лихорадка (0,5 %), снижение артериального давления (0,4 %), судороги (0,4 %) (см. раздел «Особые указания»), головокружение (0,3 %), зуд (0,3 %), крапивница (0,2 %), сонливость (0,2 %). Наиболее частыми местными побочными эффектами были флебит/тромбофлебит (3,1 %), боль в месте введения (0,7 %), эритема в месте введения (0,4 %) и рубцевание стенки вен (0,2 %). Также часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Ниже перечислены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения. Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна.

### Инфекционные и паразитарные заболевания

*Редко:* псевдомембранозный колит, кандидоз.

*Очень редко:* гастроэнтерит.

### Со стороны крови и лимфатической системы

*Часто:* эозинофилия.

*Нечасто:* панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

*Редко:* агранулоцитоз.

*Очень редко:* гемолитическая анемия, угнетение функции красного ростка 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, миоклония, головокружение, сонливость.

*Редко:* энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса.

*Очень редко:* обострение миастении, головная боль.

*Частота неизвестна:* агитация, дискинезия.

***Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***

*Редко:* снижение слуха.

*Очень редко:* вертиго, звон в ушах.

***Со стороны сердца***

*Очень редко:* цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

***Со стороны сосудов***

*Часто:* тромбоз, тромбофлебит.

*Нечасто:* снижение артериального давления.

*Очень редко:* «приливы».

***Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

*Очень редко:* одышка, гипервентиляция, боль в горле.

***Со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Часто:* диарея, рвота, тошнота. Тошнота и/или рвота при применении препарата Имипенем+[Циластатин] чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией.

*Редко:* окрашивание зубов и/или языка.

*Очень редко:* геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

***Со стороны печени и желчевыводящих путей***

*Редко:* печеночная недостаточность, гепатит.



*Очень редко:* фульминантный гепатит.

***Со стороны кожи и подкожных тканей***

*Часто:* сыпь (в том числе экзантематозная).

*Нечасто:* крапивница, зуд.

*Редко:* токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит.

*Очень редко:* гипергидроз, изменения структуры кожи.

***Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***

*Очень редко:* полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

***Со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Редко:* острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль препарата Имипенем+[Циластатин] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

***Со стороны половых органов и молочной железы***

*Очень редко:* генитальный зуд.

***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*Нечасто:* лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата.

*Очень редко:* чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

***Лабораторные показатели***

*Часто:* повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы.

*Нечасто:* положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение концентрации сывороточного билирубина, повышение концентрации сывороточного креатинина, повышение концентрации азота мочевины крови.

### *Дети (старше 3-х месяцев)*

В клиническом исследовании с участием 178 детей старше 3-х месяцев наблюдавшиеся побочные эффекты были сопоставимы с побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых пациентов.

### **Передозировка**

Симптомы передозировки соответствуют профилю побочных реакций и могут включать судороги, спутанность сознания, тремор, тошноту, рвоту, снижение артериального давления, брадикардию.

Специальной информации по лечению передозировки препарата Имипенем+ Циластатин нет. Имипенем + циластатин натрия выводится при проведении гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

При одновременном применении с ганцикловиром повышается риск развития генерализованных судорог. Эти препараты нельзя применять одновременно, за исключением тех случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Одновременное применение с пробенецидом сопровождается минимальным увеличением плазменной концентрации и периода полувыведения имипенема, в связи с чем одновременное применение пробенецида и препарата не рекомендуется.

При применении препарата с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия снижается плазменная концентрация вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорог. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные *in vitro* и

результаты исследований на животных позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз, в результате которого глюкуронидный метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение антибактериальных препаратов с варфарином может усиливать его антикоагулянтное действие. Имеются многочисленные сообщения об усилении антикоагулянтного эффекта принимаемых перорально антикоагулянтов, включая варфарин, у пациентов, одновременно принимающих антибактериальные препараты.

Риск может варьироваться в зависимости от инфекционного агента, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние антибиотиков на увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуется периодически контролировать значение МНО в течение и непосредственно после одновременного применения антибактериальных препаратов с пероральными антикоагулянтами.

Препарат не следует смешивать в одном шприце с другими антибиотиками, при этом разрешено одновременное - изолированное - введение с другими антибиотиками (аминогликозидами).

### **Особые указания**

Не рекомендуется для лечения менингита.

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

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

Имеются данные о частичной перекрестной аллергии при применении препарата и других бета-лактамов антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Перед началом терапии должен быть собран тщательный анамнез на предмет предыдущих аллергических реакций на бета-лактамы



антибиотики. При развитии аллергической реакции препарат следует немедленно отменить и принять соответствующие меры.

При применении препарата с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия снижается плазменная концентрация вальпроевой кислоты, что приводит к снижению эффективности проводимой противосудорожной терапии. Увеличение дозы вальпроевой кислотой или дивальпроата натрия может оказаться недостаточным для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты/дивальпроата натрия не рекомендуется. Следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибактериальными препаратами других групп (не карбапенемов) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия. При необходимости применения препарата Имипенем+Циластатин может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии.

При применении почти всех антибактериальных препаратов возможно развитие псевдомембранозного колита, который по тяжести может варьировать от легкого до опасного для жизни. В связи с этим пациентам, имеющим в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, в особенности колит, антибиотики следует назначать с осторожностью. Важно рассматривать возможность такого диагноза, как псевдомембранозный колит, у пациентов, поступающих с диареей после применения антибактериальных препаратов. Хотя исследования показывают, что главной причиной «колита, связанного с антибиотиками», является токсин, вырабатываемый *Clostridium difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Как и в случае с другими бета-лактамами антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро приобрести резистентность к имипенему. Поэтому в процессе лечения необходимо периодически определять чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотику сообразно клинической ситуации.

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности имипенема в клинической практике препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмам. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании региональных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Вследствие риска развития печеночной токсичности (повышение активности «печеночных» трансаминаз, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит) при применении препарата следует тщательно контролировать функции печени.

У пациентов с заболеваниями печени следует контролировать состояние функции печени в период применения препарата. Коррекции дозы не требуется.

Как и в случае применения других бета-лактамов антибиотиков, имелись сообщения о побочных реакциях со стороны центральной нервной системы (ЦНС): миоклония, состояния спутанности сознания и судороги, особенно в тех случаях, когда были превышены дозы, рекомендованные с учетом функции почек и массы тела. Обычно подобные явления отмечались у пациентов с поражением ЦНС (травмами головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата. В связи с этим, в особенности у подобных пациентов, крайне необходимо строго придерживаться рекомендуемых доз



(см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию.

При возникновении тремора, миоклонии или судорог, пациентов следует направить на неврологическое обследование и назначить противосудорожную терапию, если она не была еще начата. Если симптомы со стороны ЦНС сохраняются, то следует уменьшить дозу препарата или его отменить.

Препарат не следует применять у пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ. Применение препарата пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

У детей старше 3-х месяцев препарат применяют по тем же показаниям, что и у взрослых пациентов.

Данных по эффективности и безопасности применения имипенема/циластатин для в/в введения у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

Лекарственная форма содержит 35,7 мг (1,55 мэкв) натрия.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Некоторые побочные эффекты, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

#### **Форма выпуска**

Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг + 500 мг. По 500 мг + 500 мг действующих веществ во флаконы из стеклянной трубки



для лекарственных средств вместимостью 20 мл или 25 мл, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми, или по 500 мг + 500 мг действующих веществ в бутылки стеклянные для крови, инфузионных и трансфузионных препаратов вместимостью 100 мл, закупоренные пробками резиновыми и обжатые алюминиевыми колпачками. 1; 5 или 10 флаконов с препаратом вместимостью 20 мл или 25 мл укладывают в индивидуальные пачки из картона вместе с инструкцией по применению.

1 бутылку с препаратом вместимостью 100 мл укладывают в индивидуальную пачку из картона вместе с инструкцией по применению.

25 флаконов с препаратом вместимостью 20 мл или 25 мл с приложением инструкций по применению, соответствующих количеству флаконов, укладывают в коробку из картона для потребительской тары (для стационаров).

35 бутылок с препаратом вместимостью 100 мл помещают в ящики из картона гофрированного с приложением инструкций по применению, соответствующих количеству бутылок (для стационаров).

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия.

105005, г. Москва, ул. Почтовая М., дом 2/2, строение 1, пом I ком. 2.

#### **Производитель**

АО «Биохимик», Россия.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛН - 005254 - 201218

СОГЛАСОВАНО

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А.

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А.

Телефон (8342) 38-03-68

E-mail: biohimic@biohimic.ru, www.biohimik.ru

**Наименование, адрес и телефон уполномоченной организации для контактов (направление претензий и рекламаций)**

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия.

129090, г. Москва, пр-т Мира, д.13, стр. 1.

Тел. 8-800-777-86-04 (бесплатно), 8-495-640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Генеральный директор  
ООО «УК «ПРОМОМЕД»



М. В. Пенькова

