

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства ИМИЦИНЕМ-ТФ порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг/500 мг	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от « 27-05-2020 » г. № 542 КЛС № 4 от « 20-05-2020 » г.
--	--

Торговое название Имицинем-ТФ.

Международное непатентованное название Imipenem/cilastatin.

Лекарственная форма Порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг/500 мг.

Описание Порошок от белого до бледно-желтого цвета.

Состав на 1 флакон

500 мг имипенема/500 мг циластатина и натрия гидрокарбонат.

Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные средства для системного применения. Прочие бета-лактамы антибактериальные средства. Карбапенемы.

Код АТХ J01DH51.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

В состав лекарственного средства Имицинем-ТФ входят два компонента: имипенем и циластатин в соотношении 1:1 по весу.

Имипенем (N-формимидоил-тиенамицин) – это полусинтетическое производное тиенамицина, исходного вещества, продуцируемого нитевидной бактерией *Streptomyces cattleya*. Имипенем оказывает бактерицидное действие путем ингибирования синтеза клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий вследствие связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ).

Циластатин является конкурентным, обратимым и специфическим ингибитором дегидропептидазы-I – почечного фермента, который метаболизирует и инактивирует имипенем. Не обладает антибактериальной активностью и не влияет на антибактериальную активность имипенема.

Взаимосвязь фармакокинетических/фармакодинамических параметров

Имипенем относится к антибактериальным средствам с время-зависимым эффектом. Эффективность имипенема определяется временем (Т), в течение которого концентрация антибактериального средства превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для данного возбудителя (Т>МИК).

Механизм резистентности

Бактериальная резистентность к имипенему может развиваться вследствие снижения проницаемости мембран грамотрицательных бактерий (путем снижения продукции поринов), ослабления сродства ПСБ к имипенему, повышения экскреции имипенема из клетки эффлюксной помпой, продукции бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы.

Перекрестная резистентность между имипенемом и лекарственными средствами классов хинолоны, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины отсутствует.

Пограничные концентрации

Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) установлены пограничные МИК имипенема для определения чувствительных и резистентных патогенов.

Пограничные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК)[#]

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	≤2	>8
Виды <i>Pseudomonas</i> ²	≤4	>8
Виды <i>Acinetobacter</i>	≤2	>8

Микроорганизмы	Чувствительность, мг/л	Резистентность, мг/л
Виды <i>Staphylococcus</i> ³	Определяется по чувствительности к цефокситину	
Виды <i>Enterococcus</i>	≤4	>8
<i>Streptococcus</i> А, В, С, G	Чувствительность к бета-лактамам антибактериальным средствам бета-гемолитического стрептококка групп А, В, С и G определяется по чувствительности к пенициллину	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁴	≤2	>2
Другие стрептококки ⁴	≤2	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁴	≤2	>2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁴	≤2	>2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Недостаточно доказательств эффективности имипенема в отношении <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Грамположительные анаэробы	≤2	>8
Грамотрицательные анаэробы	≤2	>8
Не видоспецифические пограничные концентрации ⁵	≤2	>8

[#]EUCAST, версия 1.1 от 27.04.2010 г.

¹ Виды *Proteus* и *Morganella* считаются слабо чувствительными к имипенему.

² Пограничные концентрации относительно видов *Pseudomonas* связаны с частым применением высоких доз (1 г каждые 6 часов).

³ Чувствительность стафилококков к карбапенемам определяется по чувствительности к цефокситину.

⁴ Штаммы со значениями МИК выше пограничных концентраций чувствительности встречаются очень редко, или до настоящего времени о них не сообщалось. Тесты идентификации и антимикробной чувствительности для любого такого изолята необходимо повторить и, при подтверждении результата, переслать изолят в экспертную лабораторию. До тех пор, пока не будет подтверждения относительно клинического ответа для подтвержденных изолятов со значениями МИК выше действующих пограничных точек резистентности, их следует считать резистентными.

⁵ Не видоспецифические пограничные концентрации установлены преимущественно по данным взаимосвязи фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от значений МИК отдельных видов. Их следует использовать только для видов, не указанных в обзоре видовых пограничных концентраций или в сносках.

Чувствительность

Приобретенная резистентность может варьироваться в зависимости от географического положения и времени относительно отдельных видов бактерий, поэтому необходимо располагать локальными данными относительно резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если эффективность лекарственного средства относительно, по крайней мере, некоторых типов инфекций сомнительна, следует обратиться за консультацией к эксперту.

Имипенем активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)*, *Staphylococcus* коагулаза-отрицательный (метициллин-чувствительный), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, группа *Streptococcus viridans*.

Грамотрицательные аэробы: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Serratia marcescens*.

Грамположительные анаэробы: виды *Peptostreptococcus* **, *Clostridium perfringens* **.

Грамотрицательные анаэробы: *Bacteroides fragilis*, группа *Bacteroides fragilis*, виды *Fusobacterium*, *Porphyromonas asaccharolytica*, виды *Prevotella*, виды *Veillonella*.

Виды с приобретенной резистентностью

Грамотрицательные аэробы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

Виды с природной резистентностью

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*.

Грамотрицательные аэробы: некоторые штаммы *Burkholderia cepacia* (ранее *Pseudomonas cepacia*), виды *Legionella*, *Stenotrophomonas maltophilia* (ранее *Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas maltophilia*).

Другие: виды *Chlamydia*, виды *Chlamydophila*, виды *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*.

* все метициллин-резистентные стафилококки являются резистентными к имипенему/циластатину.

** использованы невидовые пограничные концентрации (согласно данным EUCAST).

Фармакокинетика

Имипенем

Всасывание

У здоровых добровольцев после внутривенной инфузии имипенема/циластатина в течение 20 минут максимальные плазменные концентрации имипенема составляли от 12 до 20 мкг/мл при применении дозы 250 мг/250 мг, от 21 до 58 мкг/мл при применении дозы 500 мг/500 мг и от 41 до 83 мкг/мл при применении дозы 1000 мг/1000 мг. Средние максимальные плазменные концентрации после применения имипенема в дозах 250 мг/250 мг, 500 мг/500 мг и 1000 мг/1000 мг составляли 17, 39 и 66 мкг/мл соответственно. При применении таких доз уровни имипенема в плазме крови снижались через 4-6 часов до 1 мкг/мл или ниже.

Распределение

Имипенем приблизительно на 20% связывается с белками сыворотки крови.

Биотрансформация и выведение

При монотерапии имипенем метаболизируется в почках посредством дегидропептидазы-I. Индивидуальное выведение с мочой варьируется от 5 до 40%, со средним показателем выведения 15-20% в нескольких исследованиях.

Циластатин является специфическим ингибитором фермента дегидропептидазы-I и эффективно ингибирует метаболизм имипенема, поэтому при одновременном применении имипенема и циластатина в моче и в плазме крови достигаются терапевтические антибактериальные уровни имипенема.

Период полувыведения имипенема из плазмы крови составляет 1 час. Приблизительно 70% применявшегося антибиотика выводилось в неизменном виде с мочой на протяжении 10 часов; после этого выведения имипенема с мочой не наблюдалось. Концентрации имипенема в моче превышали 10 мкг/мл на протяжении 8 часов после применения имипенема/циластатина в дозе 500 мг/500 мг. Остальная часть применявшейся дозы выводилась с мочой в виде метаболитов, не обладающих антибактериальной активностью, а количество имипенема, выводившееся с калом, практически равнялось нулю.

Не наблюдалось накопления имипенема в плазме крови или в моче при введении имипенема/циластатина каждые 6 часов у пациентов с нормальной функцией почек.

Циластатин

Всасывание

Максимальные уровни циластатина в плазме крови после внутривенной инфузии имипенема/циластатина в течение 20 минут составляли от 21 до 26 мкг/мл при применении дозы 250 мг/250 мг, от 21 до 55 мкг/мл при применении дозы 500 мг/500 мг и от 56 до 88 мкг/мл при применении дозы 1000 мг/1000 мг. Средние максимальные плазменные концентрации после применения циластатина в дозах 250 мг/250 мг, 500 мг/500 мг и 1000 мг/1000 мг составляли 22, 42 и 72 мкг/мл соответственно.

Распределение

Циластатин приблизительно на 40% связывается с белками сыворотки крови.

Биотрансформация и выведение

Период полувыведения циластатина из плазмы крови составляет приблизительно 1 час. Около 70-80% дозы циластатина выводится в неизменном виде с мочой на протяжении 10 часов после введения имипенема/циластатина. Дальнейшего выведения циластатина с мочой не наблюдается. Приблизительно 10% выводится в виде N-ацетил-метаболита, обладающего ингибирующей активностью против дегидропептидазы, сопоставимой с активностью циластатина. Активность дегидропептидазы-I в почках возвращается к нормальным уровням вскоре после выведения циластатина из циркулирующей крови.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

После разовой внутривенной инфузии имипенема/циластатина в дозе 250 мг/250 мг показатели площади под кривой «концентрация-время» (AUC) имипенема у *пациентов с нарушениями функции почек* легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 50–80 мл/мин/1,73 м²), умеренной степени тяжести (КК 30–<50 мл/мин/1,73 м²) и тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин/1,73 м²) повышались в 1,1; 1,9 и 2,7 раза соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин/1,73 м²). Показатели AUC циластатина у пациентов с нарушениями функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести повышались в 1,6; 2,0 и 6,2 раза соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. После внутривенной инфузии имипенема/циластатина в разовой дозе 250 мг/250 мг через 24 часа после проведения гемодиализа показатели AUC имипенема и циластатина были в 3,7 и 16,4 раза выше, соответственно, по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек. После внутривенной инфузии имипенема/циластатина выведение с мочой, почечный клиренс и плазменный клиренс имипенема и циластатина снижались соответственно степени нарушения функции почек, поэтому у пациентов с нарушениями функции почек требуется коррекция дозы.

Фармакокинетика имипенема у *пациентов с нарушениями функции печени* не изучалась. Поскольку метаболизм имипенема в печени ограничен, при нарушении функции печени влияния на фармакокинетические свойства не ожидается. Поэтому коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется.

Пожилые пациенты

У здоровых добровольцев пожилого возраста (от 65 до 75 лет с нормальной функцией почек согласно возрасту) фармакокинетика имипенема/циластатина в разовой дозе 500 мг/500 мг (внутривенно в течение 20 минут) была сопоставима с таковой у пациентов с легким нарушением функции почек, при котором нет необходимости в коррекции дозы. Средний период полувыведения имипенема и циластатина из плазмы крови составляет 91±7,0 минут и 69±15 минут соответственно. Многократное применение не влияет на фармакокинетику имипенема и циластатина, накопления этих веществ не наблюдается.

Дети

Средний клиренс и объем распределения имипенема был приблизительно на 45% выше у детей (в возрасте от 3 месяцев до 14 лет), чем у взрослых. Показатель AUC имипенема после введения детям имипенема/циластатина в дозе 15/15 мг/кг массы тела был приблизительно на 30% выше, чем экспозиция у взрослых при применении дозы 500 мг/500 мг. При применении более высоких доз экспозиция после введения имипенема/циластатина в дозе 25/25 мг/кг массы тела была на 9% выше, чем экспозиция у взрослых при введении дозы 1000 мг/1000 мг.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии специфического риска для человека, исходя из результатов исследований токсичности повторных доз и генотоксичности. Исследования на животных показали, что токсичность имипенема, как отдельного вещества, ограничивается почками. Одновременное применение циластатина с имипенемом в соотношении 1:1 предупреждало нефротоксические эффекты имипенема у кроликов и обезьян. Имеющиеся данные указывают на то, что циластатин предупреждает нефротоксичность, предотвращая проникновение имипенема в тубулярные клетки.

Тератологические исследования на беременных яванских макаках, которым вводили имипенем/циластатин в дозе 40/40 мг/кг/сутки (внутривенная болюсная инъекция), выявили материнскую токсичность, включающую рвоту, отсутствие аппетита, снижение массы тела, диарею, аборт и смерть в некоторых случаях. Когда имипенем/циластатин (приблизительно 100/100 мг/кг/сутки, или в 3 раза выше рекомендованной суточной дозы для человека) вводили беременным яванским макакам в виде внутривенной инфузии (подобно клиническому применению у человека), наблюдалась минимальная материнская непереносимость (редко – рвота) без летальных исходов, без признаков тератогенности, но имело место повышение частоты эмбриональных потерь по сравнению с контрольной группой.

Длительные исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала имипенема/циластатина не проводились.

Показания к применению

Имицинем-ТФ показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей старше 1 года:

- осложненные инфекции брюшной полости;
- тяжелая пневмония, включая госпитальную и ИВЛ-ассоциированную пневмонию;
- интранатальные и послеродовые инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- бактериемия, которая связана или предполагается, что связана с любой из вышеперечисленных инфекций.

Имицинем-ТФ можно применять для лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой при подозрении на бактериальную инфекцию.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов лекарственного средства.

Гиперчувствительность к любым антибактериальным средствам группы карбапенемов.

Тяжелая реакция гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных средств (например, пенициллины, цефалоспорины).

Особые указания и меры предосторожности при применении

При выборе имипенема/циластатина для лечения каждого отдельного пациента следует принимать во внимание целесообразность применения антибиотика группы карбапенемов, учитывая такие факторы, как тяжесть инфекции, распространенность резистентности к другим подобным антибактериальным средствам и риск выделения карбапенем-резистентного возбудителя.

Сообщалось о развитии серьезных и иногда летальных *реакций гиперчувствительности (анафилактических реакций)* у пациентов, получающих лечение бета-лактамами антибиотиками. Эти реакции с большей вероятностью могут возникать у пациентов с чувствительностью к многочисленным аллергенам в анамнезе. Перед началом применения лекарственного средства Имицинем-ТФ следует тщательно собрать анамнез пациента относительно реакций гиперчувствительности к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспоринам, другим бета-лактамам антибиотикам и другим аллергенам. При возникновении аллергической реакции на Имицинем-ТФ, следует немедленно прекратить лечение. *Серьезные анафилактические реакции требуют немедленного проведения неотложной терапии!*

В период лечения Имицинемом-ТФ следует тщательно контролировать *функцию печени*, поскольку существует риск развития *гепатотоксичности* (например, повышение активности трансаминаз, печеночная недостаточность и фульминантный гепатит).

При применении Имицинема-ТФ у пациентов с *заболеваниями печени* следует тщательно контролировать функцию печени. Коррекция дозы не требуется.

Во время применения Имицинема-ТФ может быть положительным *прямой или непрямой тест Кумбса*.

Следует принимать во внимание *антибактериальный спектр* имипенема/циластатина перед началом проведения эмпирической терапии, особенно при состояниях, угрожающих жизни. Следует соблюдать меры предосторожности и учитывать ограниченную чувствительность к имипенему/циластатину специфических возбудителей, например, при бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей. Применение Имицинема-ТФ не подходит для лечения данных инфекций, за исключением случаев, когда подтверждено и известно, что возбудитель чувствителен к лекарственному средству, или есть высокая вероятность эффективности терапии при предполагаемых возбудителях. Если подозревается или подтверждено, что вовлечен метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* (MR3C), может быть показано одновременное применение антибактериальных средств, действующих на

МРЗС. Если в развитии инфекции подозревается или доказано участие *Pseudomonas aeruginosa*, может быть показано одновременное применение аминогликозида.

Не рекомендовано одновременное применение Имицинема-ТФ с вальпроевой кислотой или натрия вальпроатом.

Сообщалось о развитии *антибиотик-ассоциированного колита* и *псевдомембранозного колита* (от легкой степени тяжести до угрожающей жизни) при лечении имипенемом/циластатином и практически всеми другими антибактериальными средствами. Важно учитывать этот диагноз у пациентов с диареей, возникшей во время или после применения Имицинема-ТФ. Следует рассмотреть вопрос об отмене Имицинема-ТФ и назначении специфического лечения диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, ингибирующие перистальтику кишечника.

Имицинем-ТФ не рекомендован для лечения *менингита*.

Имипенем/циластатин накапливается у пациентов *со сниженной функцией почек*. В случае отсутствия коррекции дозы с учетом функции почек могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Сообщалось о таких *реакциях со стороны ЦНС*, как миоклоническая активность, спутанность сознания или судороги, особенно при превышении рекомендованных доз, установленных исходя из состояния функции почек. О таких реакциях сообщалось чаще всего у пациентов с нарушениями функции ЦНС (например, повреждение мозга или судороги в анамнезе) и/или с нарушениями функции почек, при которых может происходить накопление применяющихся веществ. Необходимо строго придерживаться рекомендованной дозы, особенно у таких пациентов. Следует продолжать противосудорожную терапию у пациентов с эпилепсией.

Особое внимание следует обращать на неврологические симптомы или судороги у детей с известными факторами риска возникновения судорог или при одновременном применении лекарственных средств, снижающих судорожный порог.

Если возникает фокальный тремор, миоклонус или судороги, следует провести неврологическое обследование и назначить противосудорожную терапию, если таковая еще не проводится. Если симптоматика со стороны ЦНС сохраняется, следует снизить дозу или отменить Имицинем-ТФ.

Не следует применять Имицинем-ТФ у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 15 мл/мин, если в течение 48 часов не будет проводиться сеанс гемодиализа. Для пациентов, которым проводится гемодиализ, Имицинем-ТФ рекомендован только в случае, если преимущества от его применения превышают потенциальный риск возникновения судорог.

Применение у детей

Недостаточно клинических данных для рекомендаций по применению имицинема/циластатина у детей в возрасте до 1 года или у детей с нарушением функции почек (креатинин сыворотки крови > 2 мг/дл).

В состав лекарственного средства Имицинем-ТФ 500 мг/500 мг входит 37,6 мг натрия (1,6 мЭкв), что следует принимать во внимание при применении у пациентов, придерживающихся диеты с контролируемым содержанием натрия.

Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Надлежащие и хорошо контролируемые исследования применения имипенема/циластатина у *беременных женщин* не проводились. В исследованиях на беременных обезьянах наблюдалась репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение Имицинема-ТФ в период беременности возможно только в случае, когда потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Имипенем и циластатин в небольших количествах выводятся с грудным молоком матери. После перорального применения наблюдается незначительная абсорбция каждого компонента. Исходя из этих данных, маловероятно, что при кормлении грудью ребенок будет подвергаться экспозиции значительных количеств лекарственного средства. Если применение лекарственного средства Имицинем-ТФ считается необходимым, следует сопоставить преимущества грудного вскармливания и возможный риск для ребенка.

Нет данных относительно потенциального влияния лечения имипенемом/циластатином на фертильность у мужчин и женщин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводились. Следует учитывать возможность влияния некоторых нежелательных реакций, связанных с применением лекарственного средства (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго) на способность управлять автотранспортом и механизмами.

Способ применения и дозы

Рекомендованные дозы лекарственного средства Имицинем-ТФ соответствуют количеству имипенема/циластатина, которое следует вводить.

Суточная доза лекарственного средства Имицинем-ТФ должна быть рассчитана исходя из типа и тяжести инфекции, степени чувствительности выделенного(-ых) возбудителя(-ей) и состояния функции почек пациента.

Взрослые и дети старше 12 лет

Для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин) рекомендованы следующие схемы применения: 500 мг/500 мг каждые 6 часов или 1000 мг/1000 мг каждые 8 часов или каждые 6 часов.

В случае если инфекция вызвана или подозревается, что вызвана менее чувствительными видами бактерий (например, *Pseudomonas aeruginosa*), а также при очень тяжелой форме инфекции (например, пациенты с нейтропенической лихорадкой), рекомендовано применение дозы 1000 мг/1000 мг каждые 6 часов.

Снижение дозы может быть необходимым, если клиренс креатинина < 90 мл/мин (см. таблицу 1). Максимальная общая суточная доза не должна превышать 4000 мг/4000 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

Для определения сниженной дозы для взрослого пациента с нарушением функции почек необходимо:

1. Определить общую суточную дозу (например, 2000 мг/2000 мг, 3000 мг/3000 мг или 4000 мг/4000 мг), которая обычно применяется при нормальной функции почек.
2. В таблице 1 найти соответствующую сниженную дозу в зависимости от показателя клиренса креатинина у пациента. Время проведения инфузии см. в подразделе «Способ применения».

Таблица 1. Дозы имипенема/циластатина для взрослых пациентов в зависимости от состояния функции почек на основе клиренса креатинина

Общая суточная доза для пациентов с нормальной функцией почек (мг/сутки)	Клиренс креатинина (мл/мин)*			
	≥ 90	$< 90 - \geq 60$	$< 60 - \geq 30$	$< 30 - \geq 15$
	доза, мг (интервал, часы)			
2000/2000	500/500 (6)	400/400 (6)	300/300 (6)	200/200 (6)
3000/3000	1000/1000 (8)	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)
4000/4000	1000/1000 (6)	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)

*У пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин Имицинем-ТФ можно применять только в том случае, если гемодиализ будет проведен в течение последующих 48 часов.

Пациенты, которым проводится гемодиализ

При лечении пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин, которым проводится диализ, следует применять дозы, рекомендованные для пациентов с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин (см. таблицу 1).

Имипенем и циластатин выводятся из системы кровообращения во время гемодиализа. Пациенты должны получать Имицинем-ТФ после проведения гемодиализа с 12-часовыми интервалами, начиная с момента окончания сеанса гемодиализа. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, которым проводятся сеансы диализа, особенно при наличии фоновых заболеваний ЦНС. Для пациентов, которым проводится гемодиализ,

Имицинем-ТФ рекомендован только в случае, если преимущества его применения превышают потенциальный риск возникновения судорожного припадка.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение лекарственного средства Имицинем-ТФ у пациентов, которым проводится перитонеальный диализ.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется.

Дети в возрасте ≥ 1 года

Для детей в возрасте ≥ 1 года рекомендованная доза составляет 15/15 мг/кг или 25/25 мг/кг каждые 6 часов.

В случае если инфекция вызвана или подозревается, что вызвана менее чувствительными видами бактерий (например, *Pseudomonas aeruginosa*), а также при очень тяжелой форме инфекции (например, пациенты с нейтропенической лихорадкой) рекомендованная доза составляет 25/25 мг/кг каждые 6 часов.

Дети в возрасте < 1 года

Недостаточно клинических данных для рекомендации доз и режима дозирования лекарственного средства для детей младше 1 года.

Дети с нарушениями функции почек

Недостаточно клинических данных для рекомендации доз и режима дозирования лекарственного средства для детей с нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина > 2 мг/дл).

Способ применения

Перед применением содержимое флакона лекарственного средства Имицинем-ТФ необходимо восстановить и затем развести в инфузионном растворе. Дозу ≤ 500 мг/500 мг следует вводить в виде внутривенной инфузии на протяжении 20-30 минут. Дозу > 500 мг/500 мг следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 40-60 минут. Пациентам, у которых возникает тошнота во время проведения инфузии, следует снизить скорость инфузии.

Правила приготовления и введения раствора

Восстановление:

Содержимое каждого флакона необходимо перенести в 150 мл соответствующего инфузионного раствора – 0,9% раствора хлорида натрия. В исключительных случаях, когда 0,9% раствор хлорида натрия не может быть использован по клиническим причинам, вместо него может использоваться 5% глюкоза.

Предлагаемая процедура заключается в добавлении приблизительно 10 мл соответствующего инфузионного раствора во флакон с лекарственным средством. Полученную смесь необходимо хорошо встряхнуть и перенести в контейнер с инфузионным раствором.

ПОЛУЧЕННУЮ СУСПЕНЗИЮ НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ!

Повторить процедуру с дополнительными 10 мл из того же инфузионного контейнера, чтобы обеспечить полный перенос содержимого флакона в инфузионный раствор. Полученную в инфузионном контейнере смесь следует встряхивать до образования прозрачного раствора.

Приготовленные растворы следует использовать немедленно!

Интервал времени между началом восстановления и окончанием внутривенной инфузии не должен превышать двух часов.

Вариации цвета раствора от бесцветного до светло-желтого не влияют на эффективность лекарственного средства.

Неиспользованное лекарственное средство или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

В клинических исследованиях при участии 1723 пациентов, получавших лечение имицинемом/циластатином (внутривенно), наиболее часто сообщалось о следующих нежела-

тельных реакциях: тошнота (2,0%), диарея (1,8%), рвота (1,5%), сыпь (0,9%), лихорадка (0,5%), гипотензия (0,4%), судороги (0,4%), головокружение (0,3%), зуд (0,3%), крапивница (0,2%), сонливость (0,2%). Также часто сообщалось о следующих местных нежелательных реакциях: флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте инъекции (0,7%), эритема в месте инъекции (0,4%) и индукция вены (0,2%). Часто сообщалось о повышении уровня сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. При указании частоты использованы следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

В пределах каждой частоты нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко - псевдомембранозный колит, кандидоз; очень редко - гастроэнтерит.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: часто - эозинофилия; нечасто - панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз; редко - агранулоцитоз; очень редко - гемолитическая анемия, угнетение костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - анафилактические реакции.

Нарушения психики: нечасто - нарушения психики, включая галлюцинации и спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - судороги, миоклоническая активность, головокружение, сонливость; редко - энцефалопатия, парестезия, фокальный тремор, искажение вкусовых ощущений; очень редко - аггравация миастении гравис, головная боль; частота неизвестна - агитация, дискинезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко - потеря слуха; очень редко - вертиго, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: очень редко - цианоз, тахикардия, пальпитация.

Нарушения со стороны сосудов: часто - тромбофлебит; нечасто - гипотензия; очень редко - приливы крови к лицу и верхней половине тела.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко - диспноэ, гипервентиляция, боль в глотке.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, рвота, тошнота (тошнота и рвота, связанные с применением имипенема/циластатина, чаще возникают у пациентов с гранулоцитопенией, чем у пациентов без гранулоцитопении); редко - окрашивание зубов и/или языка; очень редко - геморрагический колит, абдоминальная боль, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, повышенная саливация.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - печеночная недостаточность, гепатит; очень редко - фульминантный гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь (например, экзантематозная); нечасто - крапивница, зуд; редко - токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит; очень редко - гипергидроз, изменение текстуры кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редко - полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (неопасное, не следует путать с гематурией). Трудно оценить влияние применения имипенема/циластатина на изменение функции почек, поскольку, как правило, присутствуют факторы, предрасполагающие к развитию преренальной азотемии или нарушению функции почек.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко - зуд вульвы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто - лихорадка, местная боль и индукция в месте инъекции, эритема в месте инъекции; очень редко - дискомфорт в грудной клетке, астения/слабость.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто - повышение уровня сывороточных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови; нечасто - положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, повышение уровня азота мочевины крови.

Дети

В исследованиях, проводившихся при участии 178 детей в возрасте ≥ 3 месяцев, наблюдавшиеся нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми у взрослых.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственное средство через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

При возникновении каких-либо нежелательных реакций пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом или сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные средства.

Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, включая сообщения о неэффективности лекарственного средства. Сообщения о нежелательных реакциях позволяют получить больше сведений о безопасности лекарственного средства.

Передозировка

Симптомы передозировки сопоставимы с профилем нежелательных реакций и могут включать судороги, спутанность сознания, тремор, тошноту, рвоту, гипотензию, брадикардию.

Специфическая информация относительно лечения передозировки имипенемом/циластатинем отсутствует. Имипенем и циластатин выводятся из организма при проведении гемодиализа. Однако эффективность такой процедуры при передозировке неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтическое взаимодействие

Растворы Имицинема-ТФ не следует смешивать или вводить одновременно с другими противомикробными лекарственными средствами.

Имицинем-ТФ химически несовместим с солью молочной кислоты (лактатом), поэтому при приготовлении растворов лекарственного средства *нельзя применять растворители, содержащие соль молочной кислоты (лактат)!*

Сообщалось о возникновении генерализованных судорожных припадков у пациентов, получающих *ганцикловир* и имипенем/циластатин. Эти лекарственные средства нельзя применять одновременно, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает риски.

Сообщалось о снижении уровня *вальпроевой кислоты* (возможно снижение ниже терапевтического уровня) при одновременном применении вальпроевой кислоты и лекарственных средств группы карбапенемов. Снижение уровня вальпроевой кислоты может приводить к недостаточному контролю возникновения судорог. Не рекомендуется одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты или натрия вальпроата; следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных антибиотиков или противосудорожных лекарственных средств.

Одновременное применение антибиотиков и *варфарина* может усиливать антикоагулянтные свойства последнего. Получено много сообщений об усилении антикоагулянтных эффектов *перорально применяющихся антикоагулянтов* (включая варфарин) у пациентов, которые одновременно получают антибиотики. Этот риск может зависеть от основного инфекционного заболевания, возраста и общего состояния пациента, поэтому трудно оце-

нить роль антибактериального лекарственного средства в повышении показателя международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендован частый контроль МНО во время и непосредственно после одновременного применения антибиотиков и пероральных антикоагулянтов.

Одновременное применение имипенема/циластатина и *пробенецида* приводило к минимальным повышениям уровней имипенема в плазме крови и периода полувыведения из плазмы крови. Выведение с мочой активного (не метаболизированного) имипенема снижалось приблизительно до 60% от дозы лекарственного средства, применявшейся одновременно с пробенецидом. При одновременном применении имипенема/циластатина и пробенецида уровни циластатина в плазме крови и его период полувыведения увеличивались в 2 раза, при этом влияния на выведение циластатина с мочой не наблюдалось.

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

После разведения:

Приготовленные растворы следует использовать немедленно. Интервал времени между началом восстановления и окончанием внутривенной инфузии не должен превышать двух часов.

Условия отпуска из аптек

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

500 мг/500 мг во флаконах для инъекций объемом 10 мл. Флаконы укупорены пробками резиновыми и обкатаны колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой с маркировкой «FLIP OFF» или без маркировки.

По 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке или по 36 флаконов вместе с инструкциями по медицинскому применению в коробке (упаковка для стационаров).

Информация о производителе

СООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com