

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Имипенем+Циластатин

Регистрационный номер: ЛП-002466.

Торговое название препарата: Имипенем+Циластатин.

Международное непатентованное название (МНН) или группировочное название: Имипенем+[Циластатин].

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий.

Состав на 1 флакон:

Активные вещества: Имипенема моногидрат - 530 мг (в пересчете на имипенем - 500 мг)
Циластатин натрия - 532 мг (в пересчете на циластатин - 500 мг)

Вспомогательное вещество: Натрия гидрокарбонат - 20 мг

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем+дегидропептидазы ингибитор.

Код АТХ: [J01DH51].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Имипенем - бета-лактамы антибиотик широкого спектра действия, производное тиенамицина, группы карбапенемов. Является ингибитором синтеза клеточной стенки бактерий и обладает бактерицидным действием в отношении практически всех клинически значимых патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных. Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает бета-лактамазы бактерий. Циластатин ингибирует дегидропептидазу - фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Устойчивость препарата Имипенем+Циластатин к разрушению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его высокую активность в отношении многих микроорганизмов, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., а также анаэробов (*Bacteroides fragilis*), устойчивых к действию большинства бета-лактамов антибиотиков.

По данным исследований *in vitro* и клинических исследований, препарат Имипенем+Циластатин активен в отношении следующих микроорганизмов:

грамположительных аэробов: *Enterococcus faecalis* (*Enterococcus faecium* не чувствителен *in vitro*), *Staphylococcus aureus*, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу (метициллинорезистентные *Staphylococcus* spp. нечувствительны к имипенему), *Staphylococcus epidermidis* включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу, *Streptococcus agalactiae* (стрептококков группы В), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;

грамотрицательных аэробов: *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii* *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa* (имипенем неактивен *in vitro* в отношении *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов *Burkholderia ceracia*), *Serratia* spp., включая *S. marcescens*;

грамположительных анаэробов: *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp.;

грамотрицательных анаэробов: *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, *Fusobacterium* spp.

К препарату Имипенем+Циластатин чувствительны *in vitro*:

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

грамотрицательных аэробов: *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes* spp., *Capnocytophaga* spp., *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae* включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу, *Pasteurella* spp., *Providencia stuartii*;

грамотрицательные анаэробы: *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella* spp.

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

Фармакокинетика. После внутривенного (в/в) введения 500 мг имипенема + 500 мг циластатина время достижения максимальной концентрации (Т_{Сmax}) в плазме - 20 мин. для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация (С_{max}) составляет 21-58 мкг/мл для имипенема и 21-55 мкг/мл для циластатина. В течение 4-6 ч после введения препарата концентрация имипенема снижается до 1 мкг/мл и ниже. Период полувыведения (Т_{1/2}) для каждого из компонентов составляет 1 ч.

Связывание с белками плазмы составляют 20 % для имипенема и 40 % - для циластатина. Примерно 70 % введенной дозы имипенема выводится почками в течение 10 ч. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 ч после внутривенной инфузии препарата. Около 70-80 % циластатина выводится почками в течение 10 ч. после в/в введения препарата. При в/в введении препарата каждые 6 ч. пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема и циластатина в плазме крови или моче не наблюдали. При нарушении функции почек Т_{1/2} имипенема и циластатина увеличиваются.

После в/в введения препарата Имипенем+Циластатин в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентраций 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	4,4	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 менингите)	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 Имипенем+Циластатин применяется при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения вызвавших его бактериальных возбудителей.

Препарат Имипенем+Циластатин показан для лечения:

- Инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*;

- Инфекций мочевыводящих путей (осложненных и неосложненных), вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*;

- Интраабдоминальных инфекций, вызванных *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.;

- Гинекологических инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Enterobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*;

- Бактериальной септицемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*;

- Инфекций костей и суставов, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*;

- Инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *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.;

- Инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы).

Применяется для предупреждения послеоперационных инфекций у пациентов группы риска с высокой вероятностью развития послеоперационных инфекционных осложнений, 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) к любым другим бета-лактамым антибиотикам (например, пенициллины или цефалоспорины). Дети до 3-х месяцев. Дети с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл). Пациенты с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м² (за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ).

С осторожностью. Пациенты с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС). Пациенты, имеющие в анамнезе воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Псевдомембранозный колит. Пациенты с клиренсом креатинина (КК) ≤ 70 мл/мин/1,73 м². Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Исследований у беременных женщин не проводилось. Применение при беременности допустимо только в случае, если возможная польза от лечения для матери превышает потенциальный риск для плода. Имипенем и циластатин натрия проникают в небольших количествах в грудное молоко, поэтому следует прекратить грудное вскармливание на время лечения препаратом.

Способ применения и дозы. Внутривенно (в/в) капельно. Лекарственная форма для внутривенного введения не должна вводиться внутримышечно. Расчет общей суточной дозы препарата должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько введений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов, функции почек и массы тела.

Схема дозирования у взрослых пациентов с нормальной функцией почек. Дозы, приведенные в таблице 1, рассчитаны для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) более 70 мл/мин/1,73 м²) и массой тела ≥ 70 кг. У пациентов с КК ≤ 70 мл/мин/1,73 м² (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 введения (см. Таблицу 1). Для лечения инфекций средней тяжести препарат может также применяться в дозе по 1 г дважды в день.

В случае инфекций, вызванных менее чувствительными микроорганизмами, суточная доза препарата для в/в 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 меньше или равная 500 мг должна вводиться в виде в/в инфузии в течение 20-30 мин. Каждая доза свыше 500 мг должна в/в вводиться в течение 40-60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1 Режим дозирования для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нормальной функцией почек и массой тела ≥ 70 кг

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

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

Максимальная суточная доза - 4 г или 50 мг/кг, в зависимости от того, какая доза будет меньше.

Имеются данные, согласно которым больным муковисцидозом старше 12 лет с нормальной функцией почек препарат вводился в дозе до 90 мг/кг в сутки, разделенной на несколько приемов, при этом общая доза не превышала 4 г в сутки.

Имипенем+Циластатин успешно применяется у онкологических пациентов с ослабленным иммунитетом в случае подтвержденных или предполагаемых инфекций, например, сепсиса.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушениями функции 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 выбрать соответствующую уменьшенную дозу препарата, исходя из суточной дозы, указанной в таблице 1, и клиренса (КК) у данного пациента;

- из таблицы 3 выбрать в левом столбце значение массы тела пациента (кг).

Время инфузии рассчитывают в соответствии с режимом дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек.

Таблица 2. Режим дозирования взрослым с нарушением функции почек и массой тела ≥ 70 кг*

Общая суточная доза имипенема (из таблицы 1)	КК (мл/мин/1,73 м ²)		
	41 - 70	21 - 40	6 - 20
1 г	по 250 мг через 8 ч	по 250 мг через 12 ч	по 250 мг через 12 ч
1,5 г	по 250 мг через 6 ч	по 250 мг через 8 ч	по 250 мг через 12 ч
2 г	по 500 мг через 8 ч	по 250 мг через 6 ч	по 250 мг через 12 ч
3 г	по 500 мг через 6 ч	по 500 мг через 8 ч	по 500 мг через 12 ч
4 г	по 750 мг через 8 ч	по 500 мг через 6 ч	по 500 мг через 12 ч

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

Таблица 3. Режим дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек и/или массой тела менее 70 кг.

Масса тела, кг	Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²			
	≥71	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥70	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч	250 мг каждые 12 ч
60 - 69	250 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч	125 мг каждые 12 ч
50 - 59	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч
40 - 49	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч	125 мг каждые 12 ч
30 - 39	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч	125 мг каждые 12 ч

Масса тела, кг	Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²			
	≥71	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥70	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
60 - 69	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
50 - 59	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч	250 мг каждые 12 ч
40 - 49	250 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч
30 - 39	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч

Масса тела, кг	Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²			
	≥71	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥70	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч
60 - 69	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
50 - 59	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
40 - 49	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч	250 мг каждые 12 ч
30 - 39	250 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 6 ч	125 мг каждые 8 ч	125 мг каждые 12 ч

Масса тела, кг	Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²			
	≥71	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥70	1000 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
60 - 69	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
50 - 59	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч
40 - 49	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч
30 - 39	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч

Максимальная суточная доза 4,0 г

Масса тела, кг	Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²			
	≥71	41-70	21-40	6-20
≥70	1000 мг каждые 6 ч	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 12 ч
60-69	1000 мг каждые 8 ч	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
50-59	750 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 12 ч
40-49	500 мг каждые 6 ч	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 12 ч
30-39	500 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 6 ч	250 мг каждые 8 ч	250 мг каждые 12 ч

При введении дозы 500 мг пациентам с КК 6-20 мл/мин/1,73 м² возможно увеличение риска развития судорог.

Препарат Имипенем+Циластатин не следует вводить внутривенно пациентам с КК менее 5 мл/мин/1,73 м² за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имипенем+Циластатин будет проводиться гемодиализ.

Гемодиализ. Пациентам с КК менее 5 мл/мин/1,73 м², находящимся на гемодиализе, препарат следует вводить в дозах, рекомендуемых для пациентов с КК 6 - 20 мл/мин/1,73 м², сразу после сеанса гемодиализа и через 12-часовые интервалы с момента завершения процедуры. За пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний ЦНС, должно осуществляться тщательное наблюдение. Применение препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог. В настоящее время отсутствуют достаточные данные для того, чтобы рекомендовать применение препарата пациентам, находящимся на перитонеальном диализе.

Пожилые пациенты. 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. 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 - 1000 мг во время вводной анестезии и 1000 мг - через 3 ч. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска развития инфекции (операция на толстой и прямой кишке) дополнительно вводят по 500 мг через 8 ч и 16 ч после вводного наркоза.

Дозирование у детей с 3-х месячного возраста. Детям старше 3-х месяцев и с массой тела до 40 кг разовая доза составляет 15 мг/кг, которую вводят каждые 6 ч. Максимальная суточная доза - 2 г.

Детям с массой тела 40 кг и более назначают те же дозы, что и взрослым пациентам. Имипенем+Циластатин не рекомендуется для лечения менингита. При подозрении на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Приготовление раствора для инфузии и введение.

Имипенем+Циластатин нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам. Препарат обладает химической несовместимостью с молочной кислотой (лактатом) и его растворы не должны готовиться на основе растворителей, содержащих лактат. Однако препарат Имипенем+Циластатин может вводиться внутривенно через ту же инфузионную систему, что и раствор, содержащий лактат.

Приготовление раствора для инфузий производят в два этапа:

1) для первичного растворения во флакон с порошком антибиотика добавляют 10 мл подходящего растворителя. Флакон хорошо встряхивают, добиваясь получения однородной суспензии. **Суспензию нельзя использовать для введения!**

2) полученную суспензию с помощью шприца переносят во флакон с остальной частью растворителя (90 мл). **Общий объем растворителя составляет 100 мл.** Для того, чтобы полностью перенести содержимое флакона (в т.ч. остатки препарата на стенках флакона), во флакон добавляют 10 мл полученного ранее раствора, хорошо встряхивают, затем оба раствора объединяют. Концентрация имипенема в готовом растворе для инфузии составляет 5 мг/мл. Различия окраски раствора от бесцветного до желтого не влияют на активность препарата.

Вводят внутривенно капельно. Длительность инфузии зависит от выбранной дозы: 250 - 500 мг вводят в течение 20 - 30 мин; свыше 500 мг - в течение 40 - 60 мин. При возникновении тошноты во время введения скорость введения препарата снижают. Растворы препарата для инфузий (концентрация имипенема 5 мг/мл), приготовленные с использованием растворителей: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % и 10 % растворы декстрозы, 5 % раствор декстрозы с 0,9 % натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы с 0,45 % натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы с 0,225 % натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы с 0,15 % калия хлорида, 5 % и 10 % раствор маннитола могут храниться в течение 4 ч при комнатной температуре (25 °С) или в течение 24 ч в холодильнике (4 °С).

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 уплотнение 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, классифицированные по частоте: очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, < 1/10), нечастые (≥ 1/1000, < 1/100), редкие (≥ 1/10000, < 1/10000), очень редкие (< 1/10000), частота неизвестна.

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

Со стороны крови и лимфатической системы: частые - эозинофилия; нечастые - панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз; редкие - агранулоцитоз; очень редкие - гемолитическая анемия, угнетение функции красного ростка костного мозга.

Со стороны иммунной системы: редкие - анафилактические реакции.

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

Со стороны нервной системы: нечастые - судороги, миоклония, головокружение, сонливость; редкие - энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса; очень редкие - обострение миастении, головная боль; частота неизвестна - ажитация, дискинезия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редкие - снижение слуха; очень редкие - вертиго, звон в ушах.

Со стороны сердца: очень редкие - цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов: частые - тромбофлебит; нечастые - снижение артериального давления; очень редкие - «приливы».

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редкие - одышка, гипервентиляция, боль в горле.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - диарея, рвота, тошнота (тошнота и/или рвота при применении имипенема+[циластатина] чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией); редкие - окрашивание зубов и/или языка; очень редкие - геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редкие - печеночная недостаточность, гепатит; очень редкие - фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частые - сыпь (в том числе экзантематозная); нечастые - крапивница, зуд; редкие - токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит; очень редкие - гипергидроз, изменения структуры кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редкие - полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редкие - острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль имипенема+[циластатина] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предпологающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

Со стороны половых органов и молочных желез: очень редкие - генитальный зуд. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** нечастые - лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата; очень редкие - чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

Лабораторные показатели: частые - повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы; нечастые - 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 нет. В случае передозировки рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин натрия выводятся посредством гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При одновременном применении препарата Имипенем+Циластатин с ганцикловиром повышается риск развития генерализованных судорог. Эти препараты не рекомендуется назначать одновременно, за исключением 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 препарата Имипенем+Циластатин и пробенецида не рекомендуется.

Имеются описания клинических случаев, показывающие, что при одновременном применении карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия снижается сывороточная концентрация вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может снизиться ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные *in vitro* и результаты исследований на животных позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз, в результате которого глюкуроновый метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

Препарат Имипенем+Циластатин не следует смешивать в одном шприце или одном инфузионном растворе с другими антимикробными препаратами; при этом разрешено одновременное раздельное (например, через отдельные внутривенные катетеры), либо последовательное введение с другими антибиотиками (аминогликозидами).

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение антибиотиков 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 усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть от характера и тяжести инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому оценить влияние антибактериального препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Рекомендуется периодически контролировать МНО в течения и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

Особые указания. Препарат Имипенем+Циластатин содержит 37,5 мг натрия (1,6 мэкв). Как и в случае с другими бета-лактамами антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к имипенему+циластатину в процессе лечения. Поэтому в процессе лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой, рекомендуется проводить периодические тесты на чувствительность к антибиотикам согласно клинической ситуации.

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности препарат Имипенем+Циластатин рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального препарата осуществляется на основании локальных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Имеются данные о частичной перекрестной аллергии при применении имипенема+циластатина и других бета-лактамов антибиотиков - пенициллинов и цефалоспоринов. Для большинства антибиотиков группы бета-лактамов сообщалось о возможности развития тяжелых реакций (включая анафилактию). Перед началом лечения препаратом Имипенем+Циластатин следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамы антибиотиков; при возникновении аллергической реакции препарат следует отменить и принять соответствующие меры.

При одновременном применении карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия, возможно снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Увеличение дозы вальпроевой кислоты или дивальпроата натрия может оказаться недостаточным для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты/дивальпроата натрия не рекомендуется. У пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия, следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемами). 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 воспалительные 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 введения препарата и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Функции печени. Вследствие риска развития печеночной токсичности (повышение активности трансаминаз, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит) при применении препарата, особенно у пациентов с заболеваниями печени, следует тщательно контролировать функцию печени. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система. Как и в случае других бета-лактамов антибиотиков, при применении имипенема+циластатина сообщалось о побочных реакциях со стороны ЦНС: миоклония, состояние 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 исходно имевшимися поражениями ЦНС (травмами головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата. Для предупреждения нежелательных реакций со стороны ЦНС следует строго придерживаться рекомендуемых доз. У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию. При возникновении тремора, миоклонии или судорог пациентов следует подвергнуть неврологическому обследованию и (по показаниям) назначить противосудорожную терапию, если она еще не была назначена. Если симптомы со стороны ЦНС сохраняются, то следует уменьшить дозу препарата Имипенем+Циластатин или отменить препарат.

Препарат Имипенем+Циластатин не следует вводить внутривенно пациентам с КК менее 5 мл/мин/1,73 м² за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ.

Пациентам, которым проводится гемодиализ, применение препарата Имипенем+Циластатин рекомендовано только в случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

Применение у детей. Детям старше 3-х месяцев препарат применяется по тем же показаниям, что и взрослым пациентам. Данных по эффективности и безопасности применения имипенема+циластатина у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

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 активных веществ во флаконах стеклянных вместимостью 20 мл, 30 мл.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке из картона.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке из картона.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона;

- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона.

Срок годности. 2 года. Не применять по истечении срока годности.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Претензии от потребителей принимает предприятие-производитель:

ОАО «Красфарма», Россия, 660042, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 2.

Тел./факс: (391) 261-25-90 / 261-17-44.