

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

по применению лекарственного препарата для медицинского применения  
**ТИЕПЕНЕМ®**

**Регистрационный номер:** ЛП-002930

**Торговое название препарата:** Тиепенем®

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

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

**Состав на 1 флакон:**

**действующие вещества:** имипенема моногидрат 530,7 мг, в пересчете на имипенем 500 мг;  
циластатин натрия 530,1 мг, в пересчете на циластатин 500 мг.

**вспомогательные вещества:** натрия гидрокарбонат 20,0 мг

**Описание:** мелкокристаллический порошок от почти белого до светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик (карбапенем + дегидропептидазы блокатор)

**Код АТХ:** J01DH51

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Тиепенем® - состоит из двух компонентов: 1) имипенема, первого представителя нового класса бета-лактамовых антибиотиков – тиенамицинов; и 2) циластатина – специфического фермента-ингибитора, тормозящего метаболизм имипенема в почках и значительно увеличивающего концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает бета-лактамазу бактерий.

Бета-лактамовый антибиотик широкого спектра действия.

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

Имипенем - производное тиенамицина, относится к группе карбапенемов.

Циластатин ингибирует дегидропептидазу - фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

Имипенем устойчив к разрушению бактериальной бета-лактамазой, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., которые устойчивы к большинству бета-лактамовых антибиотиков, а также анаэробов (*Bacteroides fragilis*). Антибактериальный спектр включает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы.

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

грамотрицательные аэробы: *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;

грамположительные аэробы: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (включая штаммы, образующие пенициллиназу), Staphylococcus epidermidis (включая штаммы, образующие пенициллиназу), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes;

грамотрицательные анаэробы: Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp.;

грамположительные анаэробы: Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp.;

Имипенем оказывает бактерицидное действие *in vitro* на следующие микроорганизмы:

грамположительные аэробы: Bacillus spp., Listeria monocytogenes, Nocardia spp., Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus групп C, 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, Pseudomonas cepacia.

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

### **Фармакокинетика**

Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) имипенема при внутривенном (в/в) введении в дозе 250, 500 или 1000 мг достигается в течение 20 мин - 14-24, 21-58 и 41-83 мкг/мл соответственно. C<sub>max</sub> циластатина при в/в введении в дозе 250, 500 или 1000 мг достигается в течение 20 мин - 15-25, 31-49 и 56-80 мкг/мл. Связь с белками плазмы имипенема - 20%, циластатина - 40%. Быстро и хорошо распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Наивысшие концентрации достигаются в плевральном выпоте, перитонеальной и интерстициальной жидкостях и репродуктивных органах. В низких концентрациях обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ). Объем распределения у взрослых - 0.23-0.31 л/кг, у детей 2-12 лет - 0.7 л/кг, у новорожденных - 0.4-0.5 л/кг.

Блокирование канальцевой секреции имипенема циластатином приводит к ингибированию его почечного метаболизма и накоплению в моче в неизменном виде. Циластатин метаболизируется до N-ацетилового соединения. При в/в введении период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) имипенема и циластатина у взрослых - 1 ч, у детей 2-12 лет - 1-1.2 ч, у новорожденных T<sub>1/2</sub> имипенема - 1.7-2.4 ч, циластатина - 3.8-8.4 ч; при нарушении функции почек T<sub>1/2</sub> имипенема - 2.9-4 ч, циластатина - 13.3-17.1 ч.

Выводится преимущественно почками (70-76% в течение 10 ч) путем клубочковой фильтрации (2/3) и активной канальцевой секреции (1/3); 1-2% выводится через желудочно-кишечный тракт и 20-25% - внепочечным путем (механизм неизвестен).

Имипенем и циластатин быстро и эффективно (73-90%) выводятся посредством гемодиализа (в результате 3-часового сеанса прерывистой гемофильтрации удаляется 75% полученной дозы).

### **Показания к применению**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к имипенему микроорганизмами:

- интраабдоминальные инфекции, вызванные Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (пенициллиназопродуцирующие 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 *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp.

- инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*;
- инфекции мочевыводящих путей, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие 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 *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp.
- инфекции костей и суставов, вызванные *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.
- бактериальная септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие 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* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *Bacteroides 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 имипенему и/или циластатину (другим карбапенемам и бета-лактамам антибиотикам) и к другим компонентам препарата, детский возраст до 3 мес., хроническая почечная недостаточность при клиренсе креатинина (КК) менее 5 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> без проведения гемодиализа; у детей – тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 2 мг/дл).

**С осторожностью:** заболевания центральной нервной системы, противосудорожная терапия вальпроевой кислотой (снижение эффективности терапии), при КК менее 70 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, пациенты, находящиеся на гемодиализе, пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, псевдомембранозный колит, пожилой возраст.

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

Применение препарата во время беременности допустимо только в том случае, если возможная польза от лечения для матери превышает потенциальный риск для плода. И имипенем, и циластатин проникают в небольших количествах в грудное молоко, поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания на время лечения препаратом.

### **Способ применения и дозы**

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

В рекомендациях по дозировке препарата Тиепенем<sup>®</sup> указано количество имипенема, подлежащего введению. Расчет общей суточной дозы препарата Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> 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, вызванная менее чувствительными микроорганизмами (в первую очередь некоторыми штаммами <i>P. aeruginosa</i> )	1000 мг	8 часов	3,0 г
	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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> в дозе до 90 мг/кг в день, разделенной на несколько применений, общая доза не превышала 4 г (имипенема) в день.

Препарат Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 12 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 Тиепенем® 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	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥ 70	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	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥ 70	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	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥ 70	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	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥ 70	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	41 - 70	21 - 40	6 - 20
≥ 70	по 1000 мг через 6 часов	по 750 мг через 8 часов	по 500 мг через 6 часов	по 500 мг через 12 часов

	сов			
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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> для пациентов с клиренсом креатинина 6-20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> 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 Тиепенем<sup>®</sup> не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

### **Правила приготовления раствора**

Препарат Тиепенем<sup>®</sup> для внутривенных инфузий нельзя смешивать или добавлять к другим антибиотикам.

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.

Для приготовления инфузионного раствора используются следующие растворители: 0.9% раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы; 10 % раствор декстрозы; 5 % раствор декстрозы и 0.9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы и 0.45 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы и 0.225% раствор натрия хлорида; 5% раствор декстрозы и 0.15 % раствор калия хлорида; 5 % раствор маннитола; 10 % раствор маннитола в соотношении 500 мг имипенема на 100 мл растворителя.

Таблица. Сроки хранения приготовленного раствора при комнатной температуре или в холодильнике.

Растворитель	Срок стабильности	
	Комнатная температура (25°C)	Охлаждение (4°C)
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 % раствор маннитола	4 часа	24 часа
10 % раствор маннитола	4 часа	24 часа

При применении препарата во флаконах вместимостью 100 мл, 115 мл, 125 мл содержимое растворяют в 100 мл растворителя, добавляемого во флакон. Полученный раствор необходимо встряхивать до образования прозрачной жидкости.

При применении препарата во флаконах вместимостью 20 мл, 30 мл содержимое флакона предварительно растворяют в 10 мл подходящего растворителя. Полученный раствор нельзя использовать для введения!

После разведения раствор хорошо встряхивают, после чего переносят во флакон или контейнер с оставшейся частью растворителя (90 мл). Общий объем растворителя составляет 100 мл. Для полного переноса препарата (остатки препарата на стенках флакона) во флакон добавляют 20 мл ранее полученного раствора, хорошо встряхивают и вновь переносят во флакон или контейнер с уже полученным раствором. Только после этого раствор готов к применению.

Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

### **Побочное действие**

*Со стороны центральной нервной системы:* энцефалопатия, тремор, спутанность сознания, миоклония, парестезии, вертиго, головная боль, психические нарушения, включая галлюцинации, судороги.

*Со стороны мочевыделительной системы:* олигурия, анурия, полиурия, протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, повышение концентрации билирубина в моче и изменение цвета мочи, повышение плазменной концентрации азота мочевины и креатинина, острая почечная недостаточность.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит, геморрагический колит, гепатит (включая фульминантный), печеночная недостаточность, желтуха, гастроэнтерит, боль в животе, глоссит, гипертрофия сосочков языка, окрашивание зубов или языка, боль в глотке, гиперсаливация, изжога.

*Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза:* панцитопения, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, лейкоцитоз, базофилия, снижение гемоглобина и гематокрита, удлинение протромбинового времени.

*Лабораторные показатели:* повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, повышение концентрации липопротеинов низкой плотности, ложноположительный прямой тест Кумбса, гипонатриемия, гиперкалиемия, гипохлоремия.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, зуд, крапивница, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, лихорадка, анафилактические реакции.

*Со стороны органов чувств:* снижение слуха, звон в ушах, нарушение вкуса.

*Со стороны органов дыхания:* чувство дискомфорта в груди, одышка, гипервентиляция.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* ощущение сердцебиения, тахикардия.

*Местные реакции:* гиперемия кожи, болезненный инфильтрат в месте введения, флебит/тромбофлебит, инфицирование в месте введения, уплотнение вены.

*Прочие:* кандидоз, цианоз, гипергидроз, боль в грудном отделе позвоночника.

### **Передозировка**

*Симптомы:* усиливаются дозозависимые побочные эффекты.

*Лечение:* отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин выводятся посредством 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 пенициллинами и цефалоспоридами возможны перекрестные аллергические реакции; проявляет антагонизм по отношению к другим

бета-лактамым антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам). 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.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, незначительно увеличивают концентрацию в плазме и  $T_{1/2}$  имипенема (если требуются высокие концентрации имипенема, применять эти лекарственные средства одновременно не рекомендуется).

При применении препарата снижается сывороточная концентрация вальпроевой кислоты, что приводит к снижению эффективности проводимой противосудорожной терапии, поэтому в период лечения рекомендуется проводить мониторинг плазменной концентрации вальпроевой кислоты.

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.

Перед началом терапии должен быть собран тщательный анамнез на предмет предыдущих аллергических реакций на бета-лактамы антибиотиков. При развитии аллергической реакции препарат следует немедленно отменить.

У лиц, имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта (особенно колит), отмечается повышенный риск развития псевдомембранозного колита.

При применении препарата, как на фоне приема, так и через 2-3 нед после прекращения лечения возможно развитие диареи вызванной *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит). В легких случаях достаточно отмены лечения и применения йонообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Как и в случае с другими бета-лактамы 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.

У пожилых пациентов вероятно наличие возрастных нарушений функции почек, что может потребовать снижения дозы.

Терапия противоэпилептическими лекарственными средствами у больных с травмами головного мозга или судорогами в анамнезе должна продолжаться весь период лечения препаратом (во избежание побочных эффектов со стороны ЦНС).

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 микроорганизмами.

### ***Влияние на способность управлять автомобилем и работать с техникой***

Учитывая вероятность развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При

появлении побочных эффектов со стороны центральной нервной системы следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

#### **Форма выпуска**

По 500 мг + 500 мг (в пересчете на имипенем и циластатин, соответственно) во флакон из прозрачного бесцветного стекла (гидролитического класса I) вместимостью 20 мл или 30 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком или алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой, на которой обозначен логотип «Elfa». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в поддон пластиковый, обтянутый полиэтиленовой пленкой. На поддон наклеивают этикетку.

По 500 мг + 500 мг (в пересчете на имипенем и циластатин, соответственно) во флакон из прозрачного бесцветного стекла (гидролитического класса I) вместимостью 100 мл, 115 мл или 125 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, или алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой, на которой обозначен логотип «Elfa». На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

#### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

ООО «Рузфарма», Россия

143132, Московская обл., Рузский район,

г.п. Тучково, ул. Комсомольская, д. 12, стр.1

#### **Организация, принимающая претензии потребителей:**

АО «Научно-производственный центр «Эльфа»

РФ, 115088, г.Москва, ул. Угрешская, д.14, стр.2

Тел./ факс: (495) 785-51-30