

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІМІФОРС

(IMIFORS)

Склад:

діючі речовини: імпіпенем і циластатин;

1 флакон містить імпіпенему моногідрату у перерахуванні на імпіпенем безводний 500 мг, циластатину натрію у перерахуванні на циластатин 500 мг;

допоміжна речовина: натрію гідрокарбонат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Карбапенеми. Код АТХ J01D H51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Лікарський засіб Іміфорс складається з двох компонентів: імпіпенему і циластатину натрію у ваговому співвідношенні 1:1.

Імпіпенем, інша назва N-формамідоїл-тіенаміцин, є напівсинтетичною похідною тіенаміцину, вихідної сполуки, що продукується нитчастою бактерією *Streptomyces cattleya*.

Імпіпенем виявляє бактерицидну активність, пригнічуючи синтез бактеріальної клітинної стінки грампозитивних та грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з пеніцилінзв'язуючими білками (ПЗБ).

Циластатин натрію – це інгібітор, який чинить конкурентну, оборотну та специфічну дію на дегідропептидазу-I, нирковий фермент, який метаболізує та інактивує імпіпенем. Він не має природної антибактеріальної активності та не впливає на антибактеріальну активність імпіпенему.

Зв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою (ФК/ФД)

Як і для інших бета-лактамних антибіотиків, час, протягом якого концентрація імпенему перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію ($T > \text{МІК}$), є параметром, який найкраще співвідноситься з ефективністю.

Механізм резистентності

Резистентність до імпенему може бути обумовлена такими причинами:

- зниження проникності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (через зменшення вироблення поринів);
- імпенем може активно виводитися з клітини через ефлюксийний насос;
- зниження спорідненості імпенему з пеніцилінзв'язуючими білками;
- імпенем стійкий до гідролізу більшості бета-лактамаз, включаючи пеніцилінази та цефалоспоринози, що продукуються грампозитивними та грамнегативними бактеріями, за винятком відносно рідкісних бета-лактамаз, які гідролізують карбапенеми. Види, стійкі до інших карбапенемів, зазвичай виявляють сумісну резистентність до імпенему. Не існує перехресної резистентності на цільовому рівні між імпенемом та хінолоновими антибіотиками, аміноглікозидами, макролідами та тетрациклінами.

Граничні величини

Європейським комітетом з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) були встановлені нижчезазначені граничні величини МІК для імпенему (v.12.0 від 01.01.2022):

Група мікроорганізмів	Мінімальна інгібуюча концентрація (мг/л)	
	чутливий \leq	резистентний $>$
<i>Enterobacterales</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus spp.</i> та <i>Providencia spp.</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,001	4
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	4
<i>Staphylococcus spp.</i>	З огляду на дані чутливості до цефокситину	
<i>Enterococcus spp.</i>	0,001	4
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Виходячи з даних чутливості до бензилпеніциліну	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Стрептококи групи <i>Viridans</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Грампозитивні анаеробні мікроорганізми, окрім <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Грамнегативні анаеробні мікроорганізми	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2

Граничні величини, що не пов'язані із жодним штамом ³	2	4
--	---	---

¹ Природно низька активність імipенему проти *Morganella morganii*, *Proteus spp.* та *Providencia spp.* вимагає високої експозиції імipенему.

² Нечутливі ізоляти є рідкісним явищем або про них ще не повідомлялося. Результати ідентифікації та тесту для визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів на будь-якому ізоляті мають бути підтверджені, а ізолят відправлений до довідкової лабораторії.

³ Граничні величини, що не пов'язані із жодним штамом, було визначено, головним чином, на основі даних ФК/ФД та незалежно від розподілу певних видів за показником МІК. Ці величини призначені для використання лише для тих видів, що не зазначені в огляді граничних величин, пов'язаних зі штамми або у примітках.

-

Чутливість

Поширеність набутої резистентності може змінюватися залежно від місцевості і часу для окремих видів, тому бажано отримати місцеву інформацію про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі потреби слід звернутися за кваліфікованою порадою, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що ефективність препарату при лікуванні принаймні деяких типів інфекцій є сумнівною.

Зазвичай чутливі види:

Грамозитивні аеробні бактерії

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus* (чутливий до метициліну)*, *Staphylococcus coagulans* (чутливий до метициліну), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, група *Streptococcus viridans*.

Грамнегативні аеробні бактерії

Acinetobacter spp., *Citrobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, у тому числі *S. marcescens*.

Грамозитивні анаеробні бактерії

Bifidobacterium spp., *Clostridium spp.*, *Clostridium perfringens*** , *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*** , *Propionibacterium spp.*

Грамнегативні анаеробні бактерії

Bacteroides spp., у тому числі *B. fragilis*, група *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*

Види, для яких набута резистентність може бути проблематичною:

Грамнегативні аеробні бактерії

Комплекс *Acinetobacter calcoaceticus baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Природно резистентні види:

Грампозитивні аеробні бактерії

Enterococcus faecium.

Грамнегативні аеробні бактерії

Деякі штами комплексу *Burkholderia cepacia*, *Legionella spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomonas maltophilia*, раніше *Pseudomonas maltophilia*).

Інші:

Chlamydia spp., *Chlamydophila spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureoplasma urealyticum*.

* Усі стафілококи, стійкі до метициліну, стійкі до іміпенему/циластатину.

** Використовуються за EUCAST граничні величини, що не пов'язані зі штамом.

Фармакокінетика.

Іміпенем

Всмоктування

У здорових добровольців внутрішньовенна інфузія іміпенему/циластатину у дозі 500 мг/500 мг протягом 20 хв призводила до досягнення рівня іміпенему у плазмі крові в межах від 12 до 20 мкг/мл для дози 250 мг/250 мг, від 21 до 58 мкг/мл - для дози 500 мг/500 мг і від 41 до 83 мкг/мл - для дози 1000 мг/1000 мг. Середній піковий рівень іміпенему в плазмі крові після введення доз 250 мг/250 мг, 500 мг/500 мг і 1000 мг/1000 мг становив 17, 39 і 66 мкг/мл відповідно. Рівень іміпенему в плазмі крові знизився до менше 1 мкг/мл через 4-6 годин.

Розподіл

Зв'язування іміпенему з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 20 %.

Метаболізм

При застосуванні окремо іміпенем метаболізується в нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі становило від 5 до 40 %, в середньому у кількох дослідженнях - 15-20 %.

Циластатин - специфічний інгібітор ензиму дегідропептидази-I, він ефективно пригнічує

метаболізм імпенему, тому супутнє застосування імпенему і циластатину дає змогу досягти терапевтичного антибактеріального рівня імпенему в сечі і плазмі крові.

Виведення

Період напіввиведення імпенему із плазми крові становив 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотика виявляли в незміненому вигляді у сечі протягом 10 годин, подальшого виведення імпенему зі сечею не спостерігалось. Концентрація імпенему в сечі протягом періоду до 8 годин після введення імпенему/циластатину у дозі 500 мг/500 мг перевищує 10 мкг/мл. Залишок введеної дози виводився зі сечею у вигляді антибактеріально неактивних метаболітів, а елімінація імпенему з калом була практично нульовою.

При застосуванні препарату Іміфорс за схемою кожні 6 годин не спостерігалось накопичення імпенему в плазмі крові або в сечі у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Циластатин

Всмоктування

Піковий рівень циластатину в плазмі крові після 20-хвилинної внутрішньовенної інфузії імпенему/циластатину становив від 21 до 26 мкг/мл для дози 250 мг/250 мг, від 21 до 55 мкг/мл для дози 500 мг/500 мг і від 56 до 88 мкг/мл для дози 1000 мг/1000 мг. Середній піковий рівень циластатину в плазмі крові після введення доз 250 мг/250 мг, 500 мг/500 мг і 1000 мг/1000 мг становив 22, 42 і 72 мкг/мл відповідно.

Розподіл

Зв'язування циластатину з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 40 %.

Метаболізм та виведення

Період напіввиведення циластатину із плазми крові становить приблизно 1 годину. Приблизно 70–80 % дози циластатину протягом 10 годин після застосування імпенему/циластатину виводиться зі сечею у незміненому вигляді. Після цього циластатин не виявлявся у сечі. Приблизно 10 % виявляли у вигляді метаболіту N-ацетилу, який чинить пригнічувальну дію щодо дегідропептидази, порівнянну з такою циластатину. Активність дегідропептидази-I у нирках відновлювалася до нормальних показників незабаром після елімінації циластатину з кровотоку.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Ниркова недостатність

Після одноразової внутрішньовенної дози імпенему/циластатину 250 мг/250 мг площа під кривою «концентрація - час» (AUC) для імпенему збільшилася відповідно в 1,1, 1,9 та 2,7 раза у пацієнтів з незначною (кліренс креатиніну (CrCL) 50–80 мл/хв/1,73 м²), помірною (CrCL 30 - < 50 мл/хв/1,73 м²) та тяжкою (CrCL < 30 мл/хв/1,73 м²) нирковою недостатністю порівняно з

пацієнтами з нормальною функцією нирок ($\text{CrCL} > 80 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$), а AUC для циластатину збільшилася відповідно в 1,6, 2 та 6,2 раза у пацієнтів з незначною, помірною та тяжкою нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Після одноразової внутрішньовенної дози імipенему/циластатину 250 мг/250 мг, застосованої через 24 години після гемодіалізу, AUC для імipенему та циластатину була більшою відповідно у 3,7 та 16,4 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Після внутрішньовенного введення препарату Іміфорс виведення зі сечею, нирковий кліренс та плазмовий кліренс імipенему та циластатину зменшуються зі зниженням функції нирок. Коригування дози необхідне для пацієнтів з порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетика імipенему у пацієнтів з печінковою недостатністю не встановлювалася. Через обмежений обсяг печінкового метаболізму імipенему очікується, що печінкова недостатність не впливатиме на його фармакокінетику. Тому не рекомендоване коригування дози для пацієнтів з печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Середній кліренс та об'єм розподілу для імipенему були приблизно на 45 % вищими у дітей (віком від 3 місяців до 14 років) порівняно з дорослими. AUC для імipенему після застосування дози імipенему/циластатину 15/15 мг/кг маси тіла у дітей була приблизно на 30 % вищою, ніж у дорослих, які застосовували дозу 500 мг/500 мг. При більш високій дозі експозиція після застосування 25/25 мг/кг імipенему/циластатину дітям була на 9 % вищою порівняно з експозицією у дорослих, які одержували дозу 1000 мг/1000 мг.

Пацієнти літнього віку

У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 до 75 років із нормальною функцією нирок для їхнього віку) фармакокінетика одноразової внутрішньовенної дози імipенему/циластатину 500 мг/500 мг, яку вводили протягом 20 хвилин, узгоджувалася з очікуваними результатами у пацієнтів із незначною нирковою недостатністю, для яких будь-які зміни дози вважаються непотрібними. Середні величини напіввиведення імipенему та циластатину з плазми крові становили відповідно 91 ± 7 хвилин та 69 ± 15 хвилин. Багаторазове дозування не впливало на фармакокінетику імipенему чи циластатину, і не спостерігалось будь-якого накопичення імipенему/циластатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Іміфорс показаний для лікування таких інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року:

- ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентиляторасоційовану пневмонію;
- інтранатальні та післяпологові інфекції;

- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин.

Препарат Іміфорс можна застосовувати при лікуванні пацієнтів з нейтропенією, що супроводжується гарячкою, ймовірною причиною виникнення якої є бактеріальна інфекція.

Лікування пацієнтів з бактеріємією, що асоційована або ймовірно асоційована з будь-якою із вищевказаних інфекцій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви гіперчутливості (наприклад, анафілактичні реакції, серйозні шкірні реакції) до інших бета-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У пацієнтів, які застосовували ганцикловір разом із препаратом Іміфорс для внутрішньовенного застосування, зафіксовані генералізовані судоми. Ці препарати можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливий ризик.

Повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові до показників, що можуть бути нижчі терапевтичного рівня, при сумісному застосуванні з карбапенемами. Зниження рівня вальпроєвої кислоти може призводити до неналежного протисудомного контролю, тому не рекомендується одночасне застосування імпенему та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату; також слід розглянути можливість призначення альтернативної терапії антибактеріальними або протисудомними лікарськими засобами (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагуляційні ефекти. Було отримано багато звітів щодо збільшення антикоагуляційних ефектів пероральних антикоагулянтів, включаючи варфарин, у пацієнтів при одночасному прийомі з антибіотиками. Ризик може змінюватися залежно від типу інфекції, віку та загального статусу пацієнта, тому важко оцінити роль антибіотика у збільшенні міжнародного нормалізованого відношення (INR). Рекомендується проводити частий моніторинг INR під час та після супутнього застосування антибіотиків з пероральним засобом проти зсідання крові.

Супутнє застосування препарату Іміфорс та пробенециду призводило до мінімального збільшення концентрації імipенему у плазмі крові та періоду напіввиведення імipенему з плазми крові. Виведення зі сечею активного (незасвоєного) імipенему зменшувалося приблизно до 60 % дози, коли препарат Іміфорс застосовували з пробенецидом. Супутнє застосування препарату Іміфорс та пробенециду подвоювало рівень циластатину у плазмі крові та період напіввиведення циластатину, але не мало ніякого впливу на виведення циластатину зі сечею.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Особливості застосування.

Загальні рекомендації

Під час вибору імipенему/циластатину для лікування окремого пацієнта слід зважити доцільність застосування карбапенемного антибактеріального препарату, беручи до уваги такі фактори: тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших відповідних антибактеріальних засобів та ризик вибору його для лікування інфекцій, викликаних резистентними до карбапенему бактеріями.

Реакції гіперчутливості

Повідомлялося про виникнення тяжких, іноді з летальним наслідком, реакцій гіперчутливості (включаючи анафілаксію) у пацієнтів при застосуванні b-лактамних антибіотиків. Найвірогідніше такі реакції можуть виникнути у осіб з чутливістю до численних алергенів в анамнезі. Перед початком терапії препаратом слід ретельно вивчити анамнез хворого на наявність реакції гіперчутливості до карбапенемів, пеніцилінів, цефалоспоринів, інших b-лактамних антибіотиків та інших алергенів (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час застосування препарату розвинулася алергічна реакція, препарат слід негайно відмінити. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії.

Функція печінки

Під час лікування імipенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності (збільшення рівня трансаміназ, печінкова недостатність і блискавичний гепатит).

Застосування пацієнтам із захворюваннями печінки: пацієнтам з існуючими раніше захворюваннями печінки потрібно контролювати функції печінки під час лікування імipенемом/циластатином. Немає потреби в коригуванні дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гематологічні дослідження

Під час лікування імipенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса.

Антибактеріальний спектр

Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр імпіпенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до імпіпенему/циластатину. Застосування імпіпенему/циластатину є доцільним для лікування цих типів інфекцій, якщо конкретний патоген був уже задокументований і відомий як чутливий або коли існують дуже серйозні підстави вважати, що найбільш імовірний патоген (-и) є придатним (-и) для такого лікування. Супутнє застосування даного лікарського засобу проти стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) може бути показане, коли підозрюється або доведена участь MRSA-інфекцій при затверджених показаннях. Супутнє застосування аміноглікозиду може бути показане, коли підозрюється або доведена участь інфекцій *Pseudomonas aeruginosa* при затверджених показаннях (див. розділ «Показання»).

Взаємодія з вальпроєвою кислотою

Не рекомендується одночасне застосування імпіпенему/циластатину та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Clostridioides difficile

При застосуванні імпіпенему/циластатину, як і майже всіх інших антибіотиків, повідомлялося про розвиток антибіотикасоційованого коліту та псевдомембранозного коліту, тяжкість перебігу яких може коливатися від легкої форми до такої, що загрожує життю. Важливо розглядати можливість цього діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування імпіпенему/циластатину виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглядати можливість припинення терапії імпіпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування *Clostridioides difficile*. Не призначати лікарські засоби, які інгібують перистальтику.

Менінгіт

Препарат Іміфорс не рекомендований для лікування менінгіту.

Порушення функції нирок

Імпіпенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та підрозділ «Центральна нервова система» нижче).

Центральна нервова система

Повідомлялося про такі побічні реакції з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судоми, особливо у тих випадках, коли були перевищені рекомендовані дози залежно від функції нирок та маси тіла. Зазвичай подібні розлади відмічалися у пацієнтів з ураженням ЦНС (наприклад, травми головного мозку або напади судом в анамнезі) та/або у пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких можлива кумуляція препарату в організмі. У зв'язку з цим, особливо для подібних пацієнтів, вкрай необхідно суворо дотримуватися рекомендованих доз та лікувального режиму (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити пацієнтам зі судомами в анамнезі.

Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом та до дітей, які отримують супутнє лікування препаратами для зниження інтенсивності судом.

Якщо в процесі застосування лікарського засобу виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату Іміфорс потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат.

Лікарський засіб Іміфорс не показаний для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв, за винятком тих випадків, коли через 48 годин буде проведено гемодіаліз. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, лікарський засіб Іміфорс рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Натрій

Цей лікарський засіб містить 37,6 мг (1,6 ммоль)/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Адекватні та добре контрольовані дослідження застосування лікарського засобу вагітним жінкам не проводилися.

У процесі досліджень на вагітних мавпах було виявлено репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Застосовувати лікарський засіб Іміфорс під час вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для вагітної перевищує можливий ризик для плода.

Період годування груддю.

Іміпенем та циластатин екскретуються в невеликих кількостях у грудне молоко. Тому малоімовірно, що немовля, яке перебуває на грудному вигодовуванні, отримає значні кількості препарату. У разі необхідності застосування препарату слід зважити користь від годування груддю для дитини та потенційний ризик, пов'язаний зі застосуванням препарату, для дитини.

Фертильність.

Відсутні дані щодо потенційного впливу лікування іміпенемом/циластатином на чоловічу або жіночу фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Дослідження впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом та механізмами не проводилися. Однак деякі побічні реакції (галюцинації, сонливість, запаморочення та вертиго), пов'язані зі застосуванням препарату, можуть впливати на здатність деяких пацієнтів керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дози

Рекомендації доз препарату Іміфорс стосуються кількості імipенему/циластатину, яка буде застосовуватися.

Добову дозу препарату Іміфос визначають, беручи до уваги тип інфекції, та розподіляють на декілька рівних введень, враховуючи ступінь чутливості патогена(-ів) та стан функції нирок пацієнта.

Дорослі та підлітки

Рекомендований режим дозування для пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 90 мл/хв):

- 500 мг/500 мг через кожні 6 годин або
- 1000 мг/1000 мг через кожні 8 годин або через кожні 6 годин.

Для лікування інфекцій, встановленою або ймовірною причиною яких є менш чутливі види бактерій (такі як *Pseudomonas aeruginosa*), та дуже тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою) рекомендується застосування дози 1000 мг/1000 мг через кожні 6 годин.

Дозу слід знижувати, якщо кліренс креатиніну < 90 мл/хв (див. таблицю).

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 4000 мг/4000 мг на добу.

Порушення функції нирок

Щоб визначити знижену дозу для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок, необхідно:

1. Визначити загальну добову дозу (тобто 2000/2000, 3000/3000 або 4000/4000 мг), яку зазвичай застосовують пацієнтам з нормальною функцією нирок.
2. Підібрати необхідний режим введення зниженої дози (див. таблицю) відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта. Інформацію щодо тривалості проведення інфузії див. нижче у розділі «Спосіб застосування та дози».

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Загальна добова доза 2000 мг	Загальна добова доза 3000 мг	Загальна добова доза 4000 мг
≥ 90 (норма)	500 кожні 6 годин	1000 кожні 8 годин	1000 кожні 6 годин
знижена доза (мг) для пацієнтів із порушеннями функції нирок			
< 90 - ≥ 60	400 кожні 6 годин	500 кожні 6 годин	750 кожні 8 годин
< 60 - ≥ 30	300 кожні 6 годин	500 кожні 8 годин	500 кожні 6 годин
< 30 - ≥ 15	200 кожні 6 годин	500 кожні 12 годин	500 кожні 12 годин

Пацієнти із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв

Лікарський засіб Іміфорс не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв, якщо протягом найближчих 48 годин їм не проводитимуть гемодіаліз.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

При лікуванні пацієнтів, у яких кліренс креатиніну < 15 мл/хв і які перебувають на гемодіалізі, застосовують дози, рекомендовані пацієнтам із кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв (див. таблицю).

Як іміпенем, так і циластатин виводяться протягом проведення гемодіалізу. Пацієнту необхідно ввести лікарський засіб Іміфорс одразу ж після сеансу гемодіалізу і надалі вводити кожні 12 годин після його закінчення. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, а особливо ті, у кого основним захворюванням є захворювання ЦНС, потребують уважного спостереження; призначати лікарський засіб Іміфорс таким пацієнтам рекомендується тільки за умови, що очікувана користь переважає можливий ризик виникнення судом (див. розділ «Особливості застосування»).

Дотепер існує недостатньо даних щодо застосування препарату Іміфорс пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність

Коригування дози не потрібне для пацієнтів з порушеннями функції печінки.

Пацієнти літнього віку

Коригування дози не потрібне для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок.

Діти віком від 1 року

Для дітей віком ≥ 1 року рекомендована доза становить 15/15 або 25/25 мг/кг через кожні 6 годин.

Для лікування інфекцій, встановленою або ймовірною причиною яких є менш чутливі види бактерій (такі як *Pseudomonas aeruginosa*), та дуже тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою) рекомендується застосування дози 25/25 мг/кг через кожні 6 годин.

Діти віком до 1 року

Не рекомендується застосовувати препарат дітям віком до 1 року через недостатню кількість клінічних даних.

Діти з порушеннями функції нирок

Не рекомендується застосовувати препарат дітям із порушеннями функції нирок (креатинін сироватки крові > 2 мг/дл) через недостатню кількість клінічних даних.

Спосіб застосування

Перед застосуванням лікарський засіб Іміфорс слід відновити, а потім розвести.

Дозу, що не перевищує 500 мг/500 мг препарату Іміфорс для внутрішньовенного застосування, слід вводити протягом 20–30 хв. Дозу, що перевищує 500 мг/500 мг, слід вводити протягом 40–60 хв. Якщо у пацієнта під час інфузії з'являється нудота, необхідно знизити швидкість введення препарату.

Відновлення

Кожен флакон призначений лише для разового використання.

Вміст кожного флакона потрібно перенести до 100 мл відповідного розчину для інфузій (0,9 % розчин натрію хлориду). За виняткових обставин, коли 0,9 % розчин натрію хлориду не можна застосовувати з клінічних причин, як розчинник можна застосовувати 5 % глюкозу.

Рекомендується додати приблизно 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду до флакона.

Добре струсити та перенести суспензію, що утворилася, до ємності з розчином для інфузій.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: СУСПЕНЗІЯ НЕ Є ГОТОВИМ РОЗЧИНОМ ДЛЯ ІНФУЗІЙ.

Повторити процедуру, додавши знову 10 мл розчину для інфузій для того, щоб увесь вміст флакона перейшов до розчину для інфузій. Суміш, що утворилася, потрібно струшувати, доки вона не стане прозорою.

Концентрація відновленого розчину після вищевказаної процедури становить приблизно 5 мг/мл імпенему та циластатину.

Розведені розчини слід негайно застосовувати. Часовий інтервал між початком відновлення та закінченням внутрішньовенної інфузії не повинен перевищувати 2 години.

Діти.

Оскільки недостатньо клінічних даних, не рекомендовано застосовувати лікарський засіб Іміфорс дітям віком до 1 року та дітям із порушеннями функції нирок (креатинін сироватки > 2 мг/дл) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Симптоми передозування, що можуть виникати, узгоджуються із профілем побічних реакцій; вони можуть включати судоми, сплутаність свідомості, тремор, нудоту, блювання, артеріальну гіпотензію, брадикардію.

Немає специфічної інформації щодо лікування при передозуванні препаратом. Препарат видаляється шляхом гемодіалізу. Однак ефективність цієї процедури при передозуванні не встановлена. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

У процесі клінічних досліджень, до яких було включено 1723 пацієнти, які одержували внутрішньовенно іміпенем/циластатин, повідомлялося про такі найпоширеніші системні побічні реакції, які, можливо, були пов'язані з лікуванням: нудота (2,0 %), діарея (1,8 %), блювання (1,5 %), висипання (0,9 %), гарячка (0,5 %), артеріальна гіпотензія (0,4 %), судоми (0,4 %) (див. розділ «Особливості застосування»), запаморочення (0,3 %), свербіж (0,3 %), кропив'янка (0,2 %), сонливість (0,2 %); місцевими побічними реакціями були: флебіт/тромбофлебіт (3,1 %), біль у місці ін'єкції (0,7 %), еритема в місці ін'єкції (0,4 %) та індурації вени (0,2 %); також зафіксовано збільшення рівня трансаміназ і лужної фосфатази в сироватці крові.

Нижченаведені побічні реакції та частота їх виникнення визначені на основі результатів клінічних досліджень і постмаркетингового досвіду. Побічні реакції були розподілені за класами систем органів і частотою: дуже часто (від > 1/10), часто (від > 1/100 до < 1/10), нечасто (від > 1/1000 до < 1/100), рідко (від > 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (від < 1/10000) та частота невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

У кожній групі за частотою побічні реакції зазначено в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: рідко – псевдомембранозний коліт, кандидоз; дуже рідко – гастроентерит.

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто – еозинофілія; нечасто – панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; рідко – агранулоцитоз; дуже рідко – гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку.

З боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції.

З боку психіки: нечасто – психічні порушення, включаючи галюцинації та стани сплутаності свідомості.

З боку нервової системи: нечасто – судоми, міоклонічна активність, запаморочення, сонливість; рідко – енцефалопатія, парестезія, фокальний тремор, спотворення смаку; дуже рідко – погіршення тяжкої міастенії, головний біль; частота невідома – ажитація, дискінезія.

З боку органів слуху та лабіринту: рідко – втрата слуху; дуже рідко – запаморочення, шум у вухах.

Кардіальні порушення: дуже рідко – ціаноз, тахікардія, сильне серцебиття.

Судинні розлади: часто – тромбофлебіт; нечасто – артеріальна гіпотензія; дуже рідко – припливи.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко – диспное, гіпервентиляція, фарингеальний біль.

З боку травного тракту: часто – діарея, блювання, нудота (нудота та/або блювання, пов'язані з лікарським засобом, спостерігаються частіше у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії, що лікувалися препаратом); рідко – зміна кольору зубів та/або язика; дуже рідко – геморагічний коліт, біль у животі, печія, глосит, гіпертрофія сосочків язика, збільшене слиновиділення.

Гепатобіліарні порушення: рідко – печінкова недостатність, гепатит; дуже рідко – блискавичний гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висипання (наприклад, екзантематозні); нечасто – кропив'янка, свербіж; рідко – токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса–Джонсона, поліморфна еритема, ексfolіативний дерматит; дуже рідко – гіпергідроз, зміни структури шкіри.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже рідко – поліартралгія, біль у торакальній ділянці хребта.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія, поліурія, зміна кольору сечі (безпечна, не слід плутати з гематурією). Роль препарату у змінах функції нирок важко оцінити, оскільки зазвичай були наявні фактори, що зумовлюють схильність до преренальної азотемії або до погіршення функції нирок.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – генітальний свербіж.

Загальні порушення і стан у місці застосування: нечасто – гарячка, місцевий біль та індурація в місці ін'єкції, еритема в місці ін'єкції; дуже рідко – дискомфорт у ділянці грудей, астенія/слабкість.

Дослідження: часто – збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, збільшення рівня лужної фосфатази в сироватці крові; нечасто – позитивна пряма проба Кумбса, подовження протромбінового часу, зниження гемоглобіну, збільшення рівня білірубіну в сироватці крові, збільшення рівня креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня азоту сечовини крові.

Діти віком > 3 місяців

У процесі досліджень за участю 178 дітей віком ≥ 3 місяців повідомлялося про побічні реакції, цілком подібні до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Відновлені розчини препарату не заморожувати.

Термін придатності відновлених розчинів наведено у розділі «Спосіб застосування та дози».

Несумісність.

Препарат хімічно несумісний із лактатами (солями молочної кислоти), тому його не слід розводити розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, препарат можна вводити через ту ж внутрішньовенну систему, через яку здійснюється інфузія розчинів лактату.

Лікарський засіб Іміфорс для внутрішньовенного введення не дозволяється змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в підрозділі «Відновлення».

Упаковка.

Порошок у скляному флаконі, що закривається гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком із компонентом «фліп-оф», по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Венус Ремедіс Лімітед».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Хіл Топ Індустріал Естейт, Джармаджарі ЕРІР Фазе 1 Екстеншин Батолі Калан, Солан, Бадді, 173205, Індія.

Заявник. Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.