

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІМІБАЦИД

(IMIBACID)

Склад:

діючі речовини: імipенем і циластатин;

1 флакон містить 500 мг імipенему і 500 мг циластатину (у вигляді циластатину натрію);

допоміжна речовина: натрію гідрокарбонат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Карбапенеми. Імipенем і циластатин. Код АТХ J01D H51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Імibацид складається з двох компонентів: імipенему, першого представника нового класу b-лактамних антибіотиків – тієнамiцинів, і циластатину, особливого iнгiбітора ферменту, що блокує метаболiзм iмipенему в нирках та iстотно пiдвищує концентрацію незмiненого iмipенему в сечовивiдних шляхах. Циластатин позбавлений власної антибактеріальної активності і не впливає на антибактеріальну активність імipенему.

Вагове співвідношення імipенему й циластатину в препараті Імibацид становить 1:1.

Клас тієнамiцинових антибіотиків, до якого належить iмipенем, характеризується широким спектром потужної бактерицидної дії.

Імipенем є потужним iнгiбітором синтезу клітинної стінки бактерії і чинить бактерицидну дію

щодо широкого спектра чутливих до нього патогенних мікроорганізмів. Іміпенем виявив свою ефективність при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених аеробними та анаеробними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, стійкими до цефалоспоринів, зокрема до цефазоліну, цефоперазону, цефалотину, цефокситину, цефотаксиму, моксалактам, цефамандолу, цефтазидиму і цефтріаксону. Значна кількість інфекцій, зумовлених стійкими до аміноглікозидів (гентаміцину, амікацину, тобраміцину) та/або пеніцилінів (ампіциліну, карбеніциліну, пеніциліну-G, тикарциліну, піперациліну, азлоциліну, мезлоциліну) збудниками, також піддається лікуванню іміпенемом. Іміпенем не показаний для лікування менінгіту.

Іміпенем разом із новітніми цефалоспоринами та пеніцилінами має широкий спектр дії щодо грамнегативних видів, але його визначною рисою є висока активність щодо грампозитивних видів, яка раніше спостерігалася лише у b-лактамних антибіотиків вузького спектра. Спектр активності іміпенему охоплює *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* та *Bacteroides fragilis*, різноманітну за складом і проблемну в клінічному плані групу збудників, зазвичай стійких до інших антибіотиків.

Іміпенем ефективний проти великої кількості мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, види *Serratia* та *Enterobacter*, які є від природи стійкими до більшості b-лактамних антибіотиків.

До мікроорганізмів, щодо яких Імібацид зазвичай ефективний *in vitro*, належать:

Грамнегативні аеробні бактерії

Види *Achromobacter*

Види *Acinetobacter* (раніше – *Mima-Herellea*)

Aeromonas hydrophila

Види *Alcaligenes*

Bordetella bronchicanis

Bordetella bronchiseptica

Bordetella pertussis

Brucella melitensis

Burkholderia pseudomallei (раніше – *Pseudomonas pseudomallei*)

Burkholderia stutzeri (раніше – *Pseudomonas stutzeri*)

Види *Campylobacter*

Види *Capnocytophaga*

Види *Citrobacter*

Citrobacter koseri (раніше – *Citrobacter diversus*)

Citrobacter freundii

Eikenella corrodens

Види *Enterobacter*

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae (включаючи штами, що продукують б-лактамазу)

Haemophilus parainfluenzae

Hafnia alvei

Види *Klebsiella*

Klebsiella oxytoca

Klebsiella ozaenae

Klebsiella pneumoniae

Види *Moraxella*

Morganella morganii (раніше - *Proteus morganii*)

Neisseria gonorrhoeae (включаючи штами, що продукують пеніциліназу)

Neisseria meningitidis

Види *Pasteurella*

Pasteurella multocida

Plesiomonas shigelloides

Види *Proteus*

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Види *Providencia*

Providencia alcalifaciens

Providencia rettgeri (раніше – *Proteus rettgeri*)

Providencia stuartii

Види *Pseudomonas**

Pseudomonas fluorescens

Pseudomonas putida

Pseudomonas aeruginosa

Види *Salmonella*

Salmonella typhi

Види *Serratia*

Serratia proteamaculans (раніше – *Serratia liquefaciens*)

Serratia marcescens

Види *Shigella*

Види *Yersinia* (раніше – *Pasteurella*)

Yersinia enterocolitica

Yersinia pseudotuberculosis

* *Stenotrophomonas maltophilia* (раніше – *Xanthomonas maltophilia*, раніше – *Pseudomonas maltophilia*) та штами *Burkholderia cepacia* (раніше – *Pseudomonas cepacia*) в цілому нечутливі до препарату Імібацид.

Грампозитивні аеробні бактерії

Види *Bacillus*

Enterococcus faecalis

Erysipelothrix rhusiopathiae

Listeria monocytogenes

Види *Nocardia*

Види *Pediococcus*

Staphylococcus aureus (включаючи штами, що продукують пеніциліназу)

Staphylococcus epidermidis (включаючи штами, що продукують пеніциліназу)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus групи C

Streptococcus групи G

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans Streptococci (включаючи α - та γ -гемолітичні штами)

Enterococcus faecium та деякі стійкі до метициліну стафілококи нечутливі до препарату Імібацид.

Грамнегативні анаеробні бактерії

Види *Bacteroides*

Bacteroides distasonis

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovalis

Bacteroides thelaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus

Bilophila wadsworthia

Види *Fusobacterium*

Fusobacterium necrophorum

Fusobacterium nucleatum

Porphyromonas asaccharolytica (раніше – *Bacteroides asaccharolyticus*)

Prevotella bivia (раніше – *Bacteroides bivius*)

Prevotella disiens (раніше – *Bacteroides disiens*)

Prevotella intermedia (раніше – *Bacteroides intermedius*)

Prevotella melaninogenica (раніше – *Bacteroides melaninogenicus*)

Veilonella spp.

-

-

Грампозитивні анаеробні бактерії

Види *Actinomyces*

Види *Bifidobacterium*

Види *Clostridium*

Clostridium perfringens

Види *Eubacterium*

Види *Lactoballus*

Види *Mobiluncus*

Microaerophilic streptococcus

Види *Peptococcus*

Види *Peptostreptococcus*

Види *Propionibacterium* (включаючи *P. acnes*)

Інші

Mycobacterium fortuitum

Mycobacterium smegmatis

Випробування *in vitro* свідчать, що імipенем діє синергічно з аміноглікозидами щодо деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокінетика.

У здорових добровольців внутрішньовенна інфузія імipенему/циластатину у дозі 500 мг/500 мг впродовж 20 хвилин призводила до пікових рівнів у плазмі імipенему від 21 до 58 мкг/мл. Період напіввиведення імipенему із плазми крові становив 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотику виявляли в інтактному вигляді в сечі протягом 10 годин, подальшого виведення препарату із сечею не спостерігалось. При застосуванні імipенему/циластатину за схемою кожні 6 годин не спостерігалось накопичення імipенему в плазмі або сечі у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Сумісне застосування імipенему/циластатину і пробенециду спричиняло мінімальне підвищення рівнів у плазмі і періоду напіввиведення імipенему з плазми крові. У разі застосування окремо імipенем метаболізується в нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі було в діапазоні від 5 до 40 %, в середньому у кількох дослідженнях – 15-20 %. Зв'язування імipенему з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 20 %.

Циластатин – специфічний інгібітор ензиму дегідропептидази-I, він ефективно пригнічує метаболізм імipенему, тому одночасне застосування імipенему і циластатину дає змогу

досягнути терапевтичних антибактеріальних рівнів імпіпенему в сечі і плазмі. Пікові рівні в плазмі циластатину після 20-хвилинної внутрішньовенної інфузії імпіпенему/циластатину у дозі 500 мг/500 мг були в діапазоні від 21 до 55 мкг/мл. Період напіввиведення циластатину із плазми крові становить приблизно 1 годину. Приблизно 70–80 % дози циластатину протягом 10 годин після застосування імпіпенему/циластатину виводиться у незміненому вигляді із сечею. Після цього циластатин не виявлявся в сечі. Приблизно 10 % циластатину виявляли у вигляді метаболіту N-ацетилу, який чинить пригнічувальну дію щодо дегідропептидази, порівнянну з такою материнського препарату. Сумісне застосування імпіпенему/циластатину і пробенециду призводило до збільшення удвічі рівня в плазмі і періоду напіввиведення циластатину, але не впливало на виведення з сечею циластатину.

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

Ниркова недостатність

Після одноразової внутрішньовенної дози імпіпенему/циластатину 250 мг/250 мг площа під кривою «концентрація-час» (AUC) імпіпенему збільшилася відповідно в 1,1; 1,9 та 2,7 раза у пацієнтів з незначною (кліренс креатиніну (КК) 50 – 80 мл/хв/1,73 м²), помірною (КК 30 – < 50 мл/хв/1,73 м²) та тяжкою (КК < 30 мл/хв/1,73 м²) нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (КК > 80 мл/хв/1,73 м²), а AUC 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 імпіпенему/циластатину 250 мг/250 мг, застосованої через 24 години після гемодіалізу, AUC імпіпенему та циластатину була більшою відповідно

у 3,7 та 16,4 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Виведення із сечею, нирковий кліренс та плазмовий кліренс імпіпенему та циластатину після внутрішньовенного введення імпіпенему/циластатину зменшується разом зі зниженням ниркової функції. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок необхідне коригування дози.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика імпіпенему у пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчалася. З огляду на обмежений обсяг печінкового метаболізму імпіпенему очікується, що порушення функції печінки не вплинуть на його фармакокінетику. Тому коригування дози для пацієнтів із порушеннями функції печінки не рекомендується.

Діти

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

Пацієнти літнього віку

У здорових літніх добровольців (віком від 65 до 75 років з нормальною функцією нирок для їхнього віку) фармакокінетика одноразової внутрішньовенної дози імпіпенему/циластатину 500 мг/500 мг, що вводилася впродовж 20 хвилин, відповідала очікуваним результатам у пацієнтів з

незначними порушеннями функції нирок, для яких корекція дози не вважається необхідною. Середні величини напіввиведення імipенему та циластатину з плазми крові становили відповідно 91 ± 7 хвилин та 69 ± 15 хвилин. Багаторазове введення не впливало на фармакокінетику імipенему або циластатину, і ніякої кумуляції імipенему/циластатину не спостерігалось.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- внутрішньочеревні інфекції;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентиляторасоційовану пневмонію);
- інтранатальні та післяпологові інфекції;
- ускладнені інфекції сечостатевої системи;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;
- септицемія;
- ендокардит.

Препарат Імібацид можна застосовувати для лікування 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 з вищевказаних інфекцій.

Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до імipенему, циластатину або до будь-якого іншого компонента препарату;
- підвищена чутливість до інших карбапенемів;
- тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад, анафілактична реакція, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших b-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніцилінів або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ганцикловір. У пацієнтів, які застосовували ганцикловір разом з іміпенемом/циластатином для внутрішньовенного застосування, виникали генералізовані судоми. Ці препарати можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливі ризики.

Вальпроева кислота/натрію вальпроат. Були повідомлення про зниження рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові нижче терапевтичного діапазону при сумісному застосуванні з карбапенемами, що може призвести до неадекватного протисудомного контролю і до раптових судом. Тому не рекомендується одночасне застосування іміпенему та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату. Слід розглядати альтернативну антибактеріальну або антиконвульсивну терапію (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні антикоагулянти. Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може посилити його антикоагулянтну дію. Ризик може змінюватися залежно від типу інфекції, віку та загального стану пацієнта, тому вплив антибіотика на підвищення МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) важко оцінити. Рекомендується проводити частий моніторинг МНВ під час та деякий час після супутнього застосування антибіотиків з пероральними антикоагулянтами (див. розділ «Особливості застосування»).

Пробенецид. Супутнє застосування іміпенему/циластатину та пробенециду призводило до мінімального підвищення концентрації іміпенему у плазмі крові та періоду напіввиведення іміпенему з плазми крові. Виведення із сечею активного (неметаболізованого) іміпенему зменшувалося приблизно до 60 % від дози під час застосування іміпенему/циластатину з пробенецидом. Супутнє застосування іміпенему/циластатину та пробенециду подвоювало рівень циластатину у плазмі крові та період напіввиведення циластатину, але не впливало на виведення циластатину із сечею.

Діти. Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Особливості застосування.

Загальні рекомендації.

При виборі іміпенему/циластатину для лікування конкретного пацієнта необхідно оцінити доцільність застосування карбапенемів, беручи до уваги такі фактори, як тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших відповідних антибактеріальних засобів і ймовірність резистентності збудників інфекції до карбапенемів..

Реакції гіперчутливості.

Існують деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергію між іміпенемом/циластатином та іншими b-лактамними антибіотиками, пеніцилінами та цефалоспоринами. Повідомлялося про серйозні та іноді з летальним наслідком реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції) у пацієнтів, які отримували терапію бета-лактамами. Ці реакції частіше виникають у осіб з історією чутливості до кількох алергенів. Перед початком терапії препаратом слід ретельно з'ясувати наявність попередніх реакцій

гіперчутливості на карбапенеми, пеніциліни, цефалоспорины, інші бета-лактами та інші алергени (див. розділ «Протипоказання»). При виникненні будь-якої алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних заходів. **Серйозні анафілактичні реакції вимагають негайної невідкладної терапії.**

Печінка.

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

Пацієнтам з наявними захворюваннями печінки слід контролювати функцію печінки під час лікування імipенемом/циластатином. Немає потреби в коригуванні дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив на результати серологічних досліджень.

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

Антибактеріальний спектр.

Перед початком будь-якого емпіричного лікування слід враховувати антибактеріальний спектр імipенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу життю пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість специфічних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до імipенему/циластатину. Застосування імipенему/циластатину є доцільним для лікування цих типів інфекцій, тільки якщо конкретний патоген був уже задокументований і відомий як чутливий до імipенему/циластатину або коли існують дуже серйозні підстави вважати, що найбільш імовірний патоген (-и) є чутливим (-и) до такого лікування.

Супутнє застосування цього 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 імipенему/циластатину та вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Clostridium difficile.

При застосуванні імipенему/циластатину та майже всіх інших антибіотиків повідомлялося про антибіотикоасоційований коліт та псевдомембранозний коліт, ступінь проявів яких може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю. Тому важливо розглядати можливість даного діагнозу в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотика виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути питання про припинення терапії імipенемом/циластатином і застосування специфічного лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, що пригнічують перистальтику.

Необхідно з обережністю призначати антибіотики хворим зі шлунково-кишковими захворюваннями, особливо з колітом, в анамнезі.

Менінгіт.

Імipенем/циластатин не рекомендований для лікування менінгіту.

Порушення функції нирок.

Імipенем/циластатин накопичується у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Можуть виникати побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС), якщо доза не відрегульована відповідно до функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та підрозділ «ЦНС» нижче).

ЦНС.

Повідомлялося про такі побічні реакції з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судоми, особливо при перевищенні рекомендованих доз, що залежать від функції нирок та маси тіла. Зазвичай подібні реакції реєструвалися у пацієнтів з розладами ЦНС (наприклад, при ушкодженнях головного мозку або судомам в анамнезі) та/або у пацієнтів із порушеннями функції нирок, при яких можлива кумуляція препарату в організмі. Тому таким пацієнтам наполегливо рекомендується суворо дотримуватися рекомендованих схем дозування та лікувального режиму (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Протисудомну терапію слід продовжувати пацієнтам із судомним розладом в анамнезі.

Необхідно звернути особливу увагу на неврологічні симптоми або судоми у дітей з відомими факторами ризику розвитку судом або при одночасному лікуванні лікарськими засобами, що знижують поріг судомної готовності.

Якщо під час лікування виникають фокальний тремор, міоклонус або судоми, пацієнтів слід обстежити неврологічно та призначити протисудомну терапію, якщо вона ще не була розпочата. Якщо симптоми з боку ЦНС зберігаються, дозу імipенему/циластатину слід зменшити або припинити його застосування.

Пацієнти з КК ≤ 5 мл/хв/1,73 м² не повинні отримувати імipенем/циластатин, якщо не буде розпочато гемодіаліз впродовж 48 годин. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, імipенем/циластатин рекомендується лише тоді, коли користь від його застосування переважає потенційний ризик виникнення судом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Натрій.

Препарат Імібацид 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мг-екв), що еквівалентно 1,9 % від рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію, яка становить 2 г для дорослої людини. Це слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

У ході досліджень іміпенему/циластатину на вагітних мавпах було виявлено репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Застосовувати Імібацид 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 дози препарату. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Фертильність.

Дані стосовно потенційного впливу лікування іміпенемом/циластатином на чоловічу або жіночу фертильність відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи ризик виникнення таких побічних явищ, як галюцинації, сонливість, запаморочення, вертиго, слід уникати керування автотранспортом та іншими механізмами під час застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовані дози для препарату Імібацид стосуються кількості іміпенему/циластатину, яка буде застосовуватися.

Добову дозу препарату Імібацид визначають, беручи до уваги тип та ступінь тяжкості інфекції, виділений патоген (-и), враховуючи стан функції нирок і масу тіла; дозу розподіляють на декілька рівних введень.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок

Дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок ($КК > 70$ мл/хв/1,73 м²) і масою тіла не менше 70 кг:

- 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 тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою) рекомендується застосування дози 1000 мг/1000 мг через кожні 6 годин.

Дозу слід знижувати для пацієнтів:

- із $КК \leq 70$ мл/хв/1,73 м² та/або
- з масою тіла менше 70 кг.

Зменшення дози залежно від маси тіла особливо важливе для пацієнтів із значно меншою за 70 кг масою тіла та/або помірною/тяжкою формою порушення функції нирок.

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

Дозу для пацієнтів, маса тіла яких менше 70 кг, визначають за формулою:

Фактична маса тіла (кг) × стандартна доза

70 (кг)

Дорослі пацієнти із порушеннями функції нирок

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

1. Визначити загальну добову дозу (тобто 2000/2000, 3000/3000 або 4000/4000 мг), яку зазвичай застосовують пацієнтам із нормальною функцією нирок.
2. Підібрати необхідний режим введення зниженої дози (див. табл. 1) відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта та тривалість проведення інфузії (див. розділ «Спосіб застосування»).

Таблиця 1

Дози Імібациду для дорослих хворих

із порушеннями функції нирок і масою тіла 70 кг і більше*

Загальна добова доза для пацієнтів з нормальною функцією нирок (мг/добу)	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)		
	41-70	21-40	6-20
	доза в міліграмах (інтервал у годинах)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)

3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* Для пацієнтів із масою тіла менше 70 кг призначену дозу слід пропорційно знижувати.

** При застосуванні дози 500 мг/500 мг пацієнтам із КК 6-20 мл/хв/1,73 м² значно зростає ризик виникнення судом.

Імібацид для внутрішньовенного введення не слід призначати пацієнтам із КК $\leq$ 5 мл/хв/1,73 м², якщо впродовж найближчих 48 годин їм не проводитимуть гемодіаліз.

Гемодіаліз

При лікуванні пацієнтів, у яких КК $\leq$ 5 мл/хв/1,73 м² і які перебувають на гемодіалізі, застосовують дози, рекомендовані пацієнтам із КК 6-20 мл/хв/1,73 м² (див. табл. 1).

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

На сьогодні існує недостатньо даних щодо застосування іміпенему/циластатину пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність

Коригування дози не потрібне для пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Пацієнти літнього віку

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

-

-

-

Діти віком від 1 року

Дітям віком $\geq$ 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 тяжкі інфекції (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів з гарячкою), рекомендується застосування дози 25/25 мг/кг через кожні 6 годин.

Не рекомендується застосовувати препарат дітям із порушеннями функції нирок (креатинін

сироватки крові > 2 мг/дл) через недостатню кількість клінічних даних.

Спосіб застосування

Одну дозу, що не перевищує 500 мг/500 мг препарату Імібацид для внутрішньовенного застосування, слід вводити впродовж 20 - 30 хвилин. Одну дозу, що перевищує 500 мг/500 мг, слід вводити впродовж 40 - 60 хвилин. Якщо у пацієнта під час інфузії з'являється нудота, необхідно знизити швидкість введення препарату.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення

Імібацид для внутрішньовенної інфузії випускається у вигляді стерильного порошку у флаконах, що містять 500 мг еквіваленту імipенему і 500 мг еквіваленту циластатину.

До складу препарату Імібацид як буфер входить бікарбонат натрію, який забезпечує отримання розчину з рН від 6,5 до 8,5. Ці зміни рН не мають істотного значення, якщо розчин готують і зберігають згідно з наведеними вказівками. У препараті Імібацид для внутрішньовенного застосування міститься 37,5 мг натрію (1,6 мг-екв).

Стерильний порошок Імібацид слід розводити так, як це зазначено у таблиці 2. Отриманий розчин треба струшувати до утворення прозорої рідини. Варіативність кольору розчину від безбарвного до жовтого не впливає на активність препарату.

Таблиця 2

Приготування розчину Імібацид для внутрішньовенного введення

Доза Імібациду (імipенем/циластатин)	Потрібний об'єм розчинника (мл)	Приблизна середня концентрація Імібациду (мг/мл)
500/500	100	5/5

Приготування розчину Імібацид у флаконах об'ємом 30 мл

Вміст флакона потрібно суспендувати та довести до 100 мл відповідним розчином для інфузій.

Рекомендується додати приблизно 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду до флакона. За виняткових обставин, коли 0,9 % розчин натрію хлориду не можна застосовувати з клінічних причин, як розчинник можна застосовувати 5 % глюкозу.

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

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: СУСПЕНЗІЯ НЕ Є ГОТОВИМ РОЗЧИНОМ ДЛЯ ІНФУЗІЙ.

Повторити процедуру, додавши знов 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 імipенему та циластатину.

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

Діти.

Оскільки недостатньо клінічних даних, не рекомендовано застосовувати Імібацид 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 судом, сплутаність свідомості, тремор, нудоту, блювання, артеріальну гіпотензію, брадикардію.

Немає специфічної інформації щодо лікування у разі передозування іміпенему/циластатину. Іміпенем/циластатин видаляється шляхом гемодіалізу. Однак користь цієї процедури при передозуванні не встановлена. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Найпоширенішими системними побічними реакціями, які, можливо, були пов'язані з лікуванням іміпенемом/циластатином, були нудота (2 %), діарея (1,8 %), блювання (1,5 %), висипання (0,9 %), гарячка (0,5 %), артеріальна гіпотензія (0,4 %), судом (0,4 %), запаморочення (0,3 %), свербіж (0,3 %), кропив'янка (0,2 %), сонливість (0,2 %).

Найпоширенішими 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 відзначалося збільшення рівня трансаміназ і лужної фосфатази в сироватці крові.

Побічні реакції подано в таблиці 3 за системами органів і частотою: дуже часто (від $\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко (від $< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

Таблиця 3

Системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	рідко	псевдомембранозний коліт, кандидоз
Кров та лімфатична система	дуже рідко	гастроентерит
	часто	еозинофілія
	нечасто	панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз
	рідко	агранулоцитоз
	дуже рідко	гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку
Імунна система	рідко	анафілактичні реакції

Психічні розлади	нечасто	психічні порушення, включаючи галюцинації та стани сплутаність свідомості
Нервова система	нечасто	судоми, міоклонічна активність, запаморочення, сонливість
	рідко	енцефалопатія, парестезія, фокальний тремор, спотворення смаку
	дуже рідко	загострення міастенії гравіс, головний біль
Органи слуху та рівноваги	частота	ажитація, дискінезія
	невідомо	
	рідко	втрата слуху
Кардіальні розлади	дуже рідко	вертиго, шум у вухах
Судинні розлади	дуже рідко	ціаноз, тахікардія, пальпітація
	часто	тромбофлебіт
	нечасто	артеріальна гіпотензія
Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння	дуже рідко	припливи
	дуже рідко	диспноє, гіпервентиляція, фарингеальний біль
Травний тракт	часто	діарея, блювання, нудота (медикаментасоційовані нудота та/або блювання зустрічаються частіше у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії)
	рідко	зміна кольору зубів та/або язика
	дуже рідко	геморагічний коліт, біль у животі, печія, глосит, гіпертрофія сосочків язика, підвищене слиновиділення
Гепатобіліарні розлади	рідко	печінкова недостатність, гепатит
	дуже рідко	блискавичний гепатит
	часто	висипання (наприклад, екзантематозні)
Шкіра та підшкірна клітковина	нечасто	кропив'янка, свербіж
	рідко	токсичний епідермальний некроліз, ангіоедема, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, ексfolіативний дерматит
	дуже рідко	гіпергідроз, зміни структури шкіри
Опорно-рухова система	дуже рідко	поліартралгія, біль у торакальній ділянці хребта
та сполучна тканина		
Нирки та сечовидільна система	рідко	гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія, поліурія, зміна кольору сечі (безпечна, не слід плутати з гематурією).
		Роль лікарського засобу у змінах функції нирок важко оцінити, оскільки зазвичай були присутні фактори, що зумовлюють схильність до преренальної азотемії або погіршення функції нирок
		генітальний свербіж
Репродуктивна система та молочні залози	дуже рідко	
Загальні порушення і стани у місці введення	нечасто	гарячка, місцевий біль та індурація у місці ін'єкції, еритема у місці ін'єкції
	дуже рідко	дискомфорт у ділянці грудей, астения/слабкість
	часто	збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, збільшення рівня лужної фосфатази в сироватці крові
Дослідження	нечасто	позитивна пряма проба Кумбса, подовження протромбінового часу, зниження рівня гемоглобіну, збільшення рівня білірубіну в сироватці крові, збільшення рівня креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня азоту сечовини крові

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

Повідомлення про підозрювані 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 їхнім 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. 4 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

У недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Імібацид для внутрішньовенного введення хімічно несумісний з лактатами (солями молочної кислоти) і його не слід розводити розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, Імібацид можна вводити через ту ж внутрішньовенну систему, через яку здійснюється інфузія розчинів лактату.

Імібацид для внутрішньовенного введення не дозволяється змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в підрозділі «Приготування розчину для внутрішньовенного введення».

Упаковка. По 1 флакону з порошком у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.