

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІМІПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН-ВІСТА

(IMIPENEM/CILASTATIN-VISTA)

Склад:

діючі речовини:

1 флакон містить іміпенему моногідрату 530 мг, що відповідає 500 мг іміпенему, та натрію циластатину 530 мг, що відповідає 500 мг циластатину;

допоміжна речовина: натрію гідрокарбонат.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до майже білого або злегка жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Карбапенеми. Іміпенем та інгібітор ферменту. Код АТХ J01D H51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб Іміпенем/Циластатин-Віста складається з двох компонентів: іміпенему, першого представника нового класу b-лактамних антибіотиків – тієнаміцинів, і циластатину натрію, особливого інгібітора ферменту, що блокує метаболізм іміпенему в нирках та істотно підвищує концентрацію незміненого іміпенему в сечовивідних шляхах. Вагове співвідношення іміпенему і циластатину натрію в лікарському засобі становить 1:1. Клас тієнаміцинових антибіотиків, до якого належить іміпенем, характеризується ширшим спектром потужної бактерицидної дії, ніж той, що забезпечується будь-яким із вивчених антибіотиків.

Лікарський засіб Іміпенем/Циластатин-Віста показаний для лікування змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього штамами аеробних та анаеробних бактерій. Даний препарат виявив свою ефективність при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених аеробними та анаеробними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, стійкими до цефалоспоринов, у тому числі й до цефазоліну, цефоперазону, цефалотину, цефокситину, цефотаксиму,

моксалактаму, цефамандолу, цефтазидиму і цефтріаксону. Велика кількість інфекцій, зумовлених стійкими до аміноглікозидів (гентаміцину, амікацину, тобраміцину) та/або пеніцилінів (ампіциліну, карбеніциліну, пеніциліну-Г, тикарциліну, піперациліну, азлоциліну, мезлоциліну) збудниками, також піддається лікуванню даною комбінацією. Лікарський засіб Імпінем/Циластатин-Віста не показаний для лікування менінгіту. Імпінем/Циластатин-Віста є потужним інгібітором синтезу клітинної стінки бактерії та чинить бактерицидну дію щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних патогенних мікроорганізмів.

Лікарський засіб Імпінем/Циластатин-Віста 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 спостерігалась лише у b-лактамних антибіотиків вузького спектра. Спектр активності лікарського засобу Імпінем/Циластатин-Віста охоплює *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* та *Bacteroides fragilis*, різну за складом і проблемну у клінічному плані групу збудників, зазвичай стійких до інших антибіотиків.

Лікарський засіб Імпінем/Циластатин-Віста ефективний проти великої кількості мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, види *Serratia* та *Enterobacter*, які є від природи стійкими до більшості b-лактамних антибіотиків.

Антибактеріальний спектр імпінему/циластатину ширший, ніж будь-якого іншого з уже відомих антибіотиків, і охоплює всі клінічно важливі патогенні мікроорганізми. До мікроорганізмів, щодо яких лікарський засіб Імпінем/Циластатин-Віста 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 β -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 лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста.

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 лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста.

Грамнегативні анаеробні бактерії:

Види *Bacteroides*

Bacteroides distasonis

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovalus

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 іміпенем діє синергічно з аміноглікозидами щодо деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокінетика.

Іміпенем.

Абсорбція.

У здорових добровольців внутрішньовенна інфузія лікарського засобу протягом 20 хвилин призводила до пікового рівня іміпенему в плазмі крові від 12 мкг/мл до 20 мкг/мл для дози 250 мг/250 мг, від 21 мкг/мл до 58 мкг/мл для дози 500 мг/500 мг і від 41 мкг/мл до 83 мкг/мл для дози 1000 мг/1000 мг. Середній піковий рівень іміпенему в плазмі крові після застосування доз 250 мг/250 мг, 500 мг/500 мг та 1000 мг/1000 мг становив відповідно 17 мкг/мл, 39 мкг/мл та 66 мкг/мл. При цих дозах рівень іміпенему в плазмі крові знижується до рівня менше 1 мкг/мл або менше за 4-6 годин.

Розподіл.

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

Біотрансформація.

При застосуванні як монотерапія іміпенем метаболізується у нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі знаходилося у діапазоні від 5 % до 40 %, у середньому в кількох дослідженнях – 15-20 %.

Циластатин – специфічний інгібітор ензиму дегідропептидази-I, він ефективно пригнічує метаболізм іміпенему, тому супутнє застосування іміпенему і циластатину дає змогу досягти

терапевтичних антибактеріальних рівнів імipенему в сечі і плазмі крові.

Виведення.

Період напіввиведення імipенему із плазми крові становить 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотика виявляли в інтактному вигляді в сечі протягом 10 годин, подальшого виведення зі сечею не спостерігалось. При застосуванні лікарського засобу Імipенем/Циластатин-Віста за схемою кожні 6 годин не спостерігалось накопичення імipенему у плазмі крові або сечі в пацієнтів із нормальною функцією нирок. Сумісне застосування лікарського засобу Імipенем/Циластатин-Віста і пробенециду призводило до мінімального підвищення рівня у плазмі крові та напіввиведення імipенему з плазми крові.

Циластатин

Абсорбція.

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

Розподіл.

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

Біотрансформація та виведення

Період напіввиведення циластатину із плазми крові становить приблизно 1 годину. Приблизно 70–80 % дози циластатину протягом 10 годин після застосування лікарського засобу виводиться у незміненому вигляді зі сечею. Після цього циластатин не виявлявся в сечі. Приблизно 10 % виявляли у вигляді метаболіту N-ацетилу, який чинить пригнічувальну дію щодо дегідропептидази, порівнянню з такою материнського препарату. Сумісне застосування лікарського засобу і пробенециду призводило до збільшення удвічі рівня у плазмі крові і періоду напіввиведення циластатину, але не впливало на відновлення зі сечею циластатину.

Ниркова недостатність.

Після одноразової внутрішньовенної дози імipенему/циластатину 250 мг/250 мг площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для імipенему збільшилася відповідно в 1,1 раза, 1,9 раза 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 (CrCL > 80 мл/хв/ 1,73 м²), а AUC для циластатину збільшилася відповідно в 1,6 раза, 2 рази 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 раза та 16,4 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Виведення зі сечею, нирковий кліренс та плазмовий кліренс імipенему та циластатину зменшуються разом зі зниженням функції нирок після внутрішньовенного введення лікарського засобу Імipенем/Циластатин-Віста. Коригування дози необхідне для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Печінкова недостатність.

Фармакокінетика іміпенему у пацієнтів з печінковою недостатністю не встановлювалася. Через обмежений обсяг печінкового метаболізму іміпенему очікується, що печінкова недостатність не впливатиме на його фармакокінетику. Тому не рекомендоване коригування дози для пацієнтів із печінковою недостатністю.

Діти.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року, спричинених чутливими до лікарського засобу 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.

Лікарський засіб можна застосовувати при лікуванні пацієнтів з нейтропенією, що супроводжується гарячкою, імовірною причиною виникнення якої є бактеріальна інфекція.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших β -лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У хворих, які застосовували *ганцикловір* разом з імipенемом/циластатином для внутрішньовенного застосування, спостерігались генералізовані судоми. Ці лікарські засоби можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливий ризик.

Повідомлялося про зниження рівня вальпроевої кислоти у плазмі крові при сумісному застосуванні з карбапенемами, а у деяких випадках повідомлялося про раптові судоми. Тому не рекомендується одночасне застосування імipенему та вальпроевої 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, які одночасно приймають антибіотики. 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 пероральними антикоагулянтами. Супутнє застосування імipенему/циластатину 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 лікарський засіб застосовували з *пробенецидом*. Супутнє застосування лікарського засобу 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 проводили лише у дорослих.

Особливості застосування.

Загальні рекомендації.

При виборі імipенему/циластатину як препарату для лікування у кожному конкретному випадку слід брати до уваги доцільність застосування карбапенемів з огляду на тяжкість інфекції, поширеність резистентності до інших прийнятних до застосування антибактеріальних засобів та зважаючи на можливість наявності резистентних до карбапенему бактерій.

Гіперчутливість.

Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста та інших b-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості b-лактамних антибіотиків. Найвірогідніше, що такі реакції можуть виникнути в осіб із чутливістю до численних алергенів в анамнезі. Перед початком терапії 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 лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста розвинулася алергічна реакція, застосування даного лікарського засобу слід відмінити і вжити відповідних заходів. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії.

Функції печінки.

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

Пацієнтам з існуючими раніше захворюваннями печінки потрібно контролювати функцію печінки під час лікування іміпенемом/циластатином. Немає потреби в коригуванні дози.

Гематологія.

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

Антибактеріальний спектр.

Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр іміпенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, потрібно дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, із бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до іміпенему/циластатину. Застосування іміпенему/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 сприйнятливим (-и) до такого лікування. Супутнє застосування даного лікарського засобу проти стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) може бути показане, коли підозрюється або доведена наявність MRSA-інфекцій при затверджених показаннях. Супутнє застосування аміноглікозиду може бути показане, коли підозрюється або доведена участь інфекцій *Pseudomonas aeruginosa* при затверджених показаннях. Не рекомендується одночасне застосування іміпенему/циластатину та вальпроєвої кислоти/ натрію вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Clostridium difficile.

Розвиток псевдомембранозного коліту був зареєстрований як ускладнення при застосуванні майже всіх антибіотиків, форми його можуть бути від легких до таких, що загрожують життю хворого. Через це антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліт. Важливо пам'ятати про можливість розвитку псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування або після припинення лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії іміпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування *Clostridium difficile*. Не призначати лікарські засоби, які інгібують перистальтику.

Менінгіт.

Лікарський засіб Імпінем/Циластатин-Віста не рекомендований для лікування менінгіту.
Ниркова недостатність.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок імпінем/циластатин кумулюється. Якщо доза лікарського засобу не буде знижена у зв'язку зі станом функції нирок, можливий розвиток побічних реакцій з боку центральної нервової системи (ЦНС) (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та інформацію нижче).

ЦНС.

Як і при терапії іншими антибіотиками групи β -лактамів, при застосуванні лікарського засобу Імпінем/Циластатин-Віста описано такі побічні реакції з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судом, особливо у разі перевищення рекомендованих доз, які визначалися залежно від функції нирок та маси тіла. Зазвичай подібні розлади відзначалися у пацієнтів з ураженням ЦНС (травмами головного мозку або нападами судом в анамнезі) та/або у пацієнтів із порушеннями функції нирок, у яких можлива кумуляція лікарського засобу в організмі. У зв'язку з цим, особливо для подібних хворих, вкрай необхідно суворо дотримуватися рекомендованих доз та лікувального режиму. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі.

Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику розвитку судом або 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 лікарського засобу Імпінем/Циластатин-Віста потрібно зменшити або зовсім відмінити лікарський засіб.

Лікарський засіб Імпінем/Циластатин-Віста 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 Імпінем/Циластатин-Віста рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом.

Діти.

Клінічних даних недостатньо, щоб рекомендувати застосовувати лікарський засіб дітям віком до 1 року або дітям із порушеннями функції нирок (креатинін у сироватці крові > 2 мг/дл). Див. також вище розділ «ЦНС».

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить 37,6 мг натрію (1,6 мг-екв.), що слід враховувати при застосуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Адекватні і 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 Іміпенем/Циластатин-Віста у період 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. У разі необхідності застосування лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста слід зважити користь від годування груддю для дитини та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу, для дитини.

Фертильність.

Немає даних щодо потенційних наслідків лікування іміпенемом/циластатином на фертильність чоловіків та жінок.

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

Дослідження впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами не проводилися. Однак деякі побічні реакції, такі як галюцинації, сонливість, запаморочення, вертиго, пов'язані зі застосуванням лікарського засобу, можуть впливати на здатність пацієнтів керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендації щодо доз лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста стосуються кількості іміпенему/циластатину, яка буде застосовуватися.

Добову дозу лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста визначають, беручи до уваги ступінь тяжкості інфекції, тип виділеного (-их) патогену (-ів); розподіляють на декілька однакових введень, у рівних дозах, враховуючи стан функції нирок і масу тіла.

Дорослі та підлітки.

Дози 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 імовірною причиною яких є менш чутливі види бактерій (такі як *Pseudomonas aeruginosa*), та тяжких інфекцій (наприклад, у нейтропенічних пацієнтів із гарячкою) рекомендується застосування дози 1000 мг/1000 мг через кожні 6 годин.

Дозу слід знижувати для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 90 мл/хв (див. таблицю 1).
Максимальна добова доза не повинна перевищувати 4000 мг/4000 мг на добу.

Дорослі пацієнти із порушеннями функції нирок

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

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

Таблиця 1

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

Пацієнти із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв.

Лікарський засіб Іміпенем/Циластатин-Віста для внутрішньовенного введення не слід призначати пацієнтам, якщо протягом найближчих 48 годин їм не проводитимуть гемодіаліз.

Гемодіаліз.

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 1).

Як іміпенем, так і циластатин виводяться протягом проведення гемодіалізу. Пацієнту необхідно ввести іміпенем/циластатин 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 іміпенем/циластатин таким пацієнтам рекомендується тільки за умови, що очікуваний ефект переважає можливий ризик виникнення судом (див. розділ «Особливості застосування»).

Дотепер існує недостатньо даних щодо застосування лікарського засобу 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.

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

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

Діти віком до 1 року та діти з порушеннями функції нирок.

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб дітям віком до 1 року та дітям із порушеннями функції нирок (креатинін сироватки крові >2 мг/дл) через недостатню кількість клінічних даних.

Спосіб застосування.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання.

Перед застосуванням вміст флакона (порошок) необхідно розчинити та розвести відповідним чином (див. рекомендації нижче). Кожну дозу, що не перевищує 500 мг/500 мг лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста для внутрішньовенного застосування, слід вводити протягом 20–30 хв. Кожну дозу, що перевищує 500 мг/500 мг, потрібно вводити протягом 40–60 хв. Якщо у пацієнта під час інфузії з'являється нудота, необхідно зменшити швидкість введення лікарського засобу.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення.

Лікарський засіб Іміпенем/Циластатин-Віста для внутрішньовенної інфузії випускається у вигляді стерильного порошку у флаконах, що містять 500 мг еквіваленту іміпенему і 500 мг еквіваленту циластатину.

До складу лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста як буфер входить натрію гідрокарбонат, 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 лікарському засобі міститься 37,5 мг натрію (1,6 мЕкв).

Стерильний порошок Іміпенем/Циластатин-Віста слід розводити так, як це зазначено у таблиці 2. Отриманий розчин необхідно струшувати до утворення прозорої рідини. Варіативність кольору розчину від безбарвного до жовтого не впливає на активність лікарського засобу.

Таблиця 2

Приготування розчину Іміпенем/Циластатин-Віста для внутрішньовенного введення

Доза лікарського засобу Іміпенем/Циластатин-Віста (іміпенем/циластатин)	Потрібний об'єм розчинника (мл)	Приблизна середня концентрація іміпенему/циластатину (мг/мл)
500/500	100	5/5

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

На першому етапі 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 використовувати 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 знову 10 мл розчину для інфузій для того, щоб увесь вміст флакона перейшов до розчину для інфузій. Суміш, що утворилася, потрібно струшувати, поки вона не стане прозорою.

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

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

Не заморожувати відновлений розчин.

Невикористані матеріали та залишки продукту повинні бути утилізовані згідно з чинними вимогами.

Діти.

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

Передозування.

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

Лікування. Немає специфічної інформації щодо лікування при передозуванні лікарського засобу Імipенем/Циластатин-Віста. Лікарський засіб видаляється шляхом гемодіалізу. Однак ефективність цієї процедури при передозуванні не встановлена. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Найпоширенішими системними побічними реакціями, які, можливо, були пов'язані з лікуванням імipенемом/циластатином, були нудота (2 %), діарея (1,8 %), блювання (1,5 %), висипання (0,9 %), гарячка (0,5 %), артеріальна гіпотензія (0,4 %), судоми (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 класами систем 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

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	рідко	псевдомембранозний коліт, кандидоз
	дуже рідко	гастроентерит
З боку 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 стан 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	вертиго, шум у вухах
З боку серцево-судинної системи	дуже рідко	ціаноз, тахікардія, сильне серцебиття, припливи
	часто	тромбофлебіт
	нечасто	артеріальна гіпотензія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	дуже рідко	диспное, гіпервентиляція, фарингеальний біль
З боку шлунково-кишкового тракту	часто	діарея, блювання, нудота (нудота та/або блювання, пов'язані з лікарським засобом, 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, збільшене слиновиділення
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	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, синдром Квінке, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, ексфолюативний 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 лікарського засобу у змінах функції нирок важко оцінити, оскільки зазвичай були наявні фактори, що зумовлюють схильність до преренальної азотемії або порушення функції нирок
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	дуже рідко	генітальний свербіж
Загальні розлади та реакції у місці введення	нечасто	гарячка, місцевий біль та індурація у місці ін'єкції, еритема у місці ін'єкції
	дуже рідко	дискомфорт у ділянці грудей, астенія/слабкість
Дослідження	часто	збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, збільшення рівня лужної фосфатази у 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

При застосуванні іміпенему/циластатину у дітей віком ≥ 3 місяців повідомлялося про побічні реакції, цілком подібні до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

Після відновлення:

Розведені розчини слід застосовувати негайно. Інтервал часу між початком відновлення та закінченням внутрішньовенної інфузії не повинен перевищувати двох годин.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Лікарський засіб хімічно несумісний із лактатами (солями молочної кислоти), тому його не можна розводити розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, лікарський засіб Іміпенем/Циластатин-Віста можна вводити через ту ж внутрішньовенну систему, через яку здійснюється інфузія розчинів лактату. Лікарський засіб не дозволяється змішувати з іншими антибіотиками та будь-якими іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в розділі «Спосіб застосування».

Упаковка.

По 1 г порошку у флаконах із безбарвного скла. По 1 або 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АЦС ДОБФАР С.П.А./ACS DOBFAR S.P.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нуклео Індустріале С. Атто (лок. С. Ніколо' А Тордіно), 64100, Терамо (ТЕ), Італія.

Nucleo Industriale S.Atto (loc. S. Nicolo' A Tordino), 64100 Teramo (TE), Italy.