

Склад

діючі речовини: іміпенем і циластатин;

1 флакон містить іміпенему моногідрату у перерахуванні на іміпенем 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. Іміпенем та циластатин.

Код АТХ J01D H51.

Фармакодинаміка

Іміфорс складається із 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 й циластатину натрію в препараті 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.

Іміфорс показаний для лікування змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього штамами аеробних та анаеробних бактерій. Препарат ефективний при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених аеробними та анаеробними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, стійкими до цефалоспоринів, 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-G, тикарциліну, піперациліну, азлоциліну, мезлоциліну) збудниками, також піддається лікуванню препаратом.

Іміфорс не показаний для лікування менінгіту.

Іміфорс є потужним інгібітором синтезу клітинної стінки бактерії і чинить бактерицидну дію щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів.

Іміфорс 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 препарату 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.

Іміфорс 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 препарату ширший, ніж будь-якого іншого з уже відомих антибіотиків, і охоплює всі клінічно важливі патогенні мікроорганізми. До мікроорганізмів, щодо яких препарат 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 b-лактамазопродукуючі штами), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, види *Klebsiella*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, види *Moraxella*, *Morganella morganii* (раніше – *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи пеніциліназопродукуючі штами), *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 щодо препарату Іміфорс.

Грампозитивні аеробні бактерії: види Bacillus, Enterococcus faecalis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, види Nocardia, види Pediococcus, Staphylococcus aureus (включаючи пеніциліназопродукуючі штами), Staphylococcus epidermidis (включаючи пеніциліназопродукуючі штами), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus групи C, Streptococcus групи G, Streptococcus pneumonia, Streptococcus pyogenes, Viridans Streptococci (включаючи α - та γ -гемолітичні штами), Enterococcus faecium та деякі стійкі до метициліну стафілококи, нечутливі до препарату.

Грамнегативні анаеробні бактерії: види Bacteroides, Bacteroides distasonis, Bacteroides fragilis, Bacteroides ovalus, Bacteroides thelailiotaomicron, 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), Veillonella spp.

Грампозитивні анаеробні бактерії: види Actinomyces, види Bifidobacterium, види Clostridium, Clostridium perfringens, види Eubacterium, види Lactobacillus, види Mobiluncus, Microaerophilic streptococcus, види Peptococcus, види Peptostreptococcus, види Propionibacterium (включаючи P. acnes).

Інші: Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis.

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

Фармакокінетика

У здорових добровольців внутрішньовенна інфузія імipенему у дозі 500 мг протягом 20 хв призводила до пікових рівнів у плазмі імipенему від 21 до 58 мкг/мл. Період напіввиведення імipенему з плазми крові становив 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотика виявляли в інтактному вигляді в сечі протягом 10 годин, подальшого виведення препарату із сечею не спостерігалось. При застосуванні препарату за схемою кожні 6 годин не

спостерігалось накопичення імipенему в плазмі або сечі у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Сумісне застосування імipенему і пробенециду призводило до мінімального підвищення рівня у плазмі і напіввиведення імipенему з плазми крові. При застосуванні окремо імipенем метаболізується в нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі було в діапазоні 5-40 %, 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 супутнє застосування імipенему і циластатину дає змогу досягнути терапевтичних антибактеріальних рівнів імipенему в сечі і плазмі. Пікові рівні в плазмі циластатину після 20-хвилинної внутрішньовенної інфузії препарату у дозі 500 мг знаходилися 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 препарату виводиться у незмінену вигляді із сечею. Після цього циластатин не виявлявся в сечі. Приблизно 10 % виявляли у вигляді метаболіту N-ацетилу, який чинить пригнічувальну дію щодо дегідропептидази, порівняну з такою материнського препарату. Сумісне застосування імipенему/циластатину і пробенециду призводило до збільшення удвічі рівня в плазмі і періоду напіввиведення циластатину, але не мало впливу на відновлення із сечею циластатину.

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

Ниркова недостатність

Після одноразової внутрішньовенної дози препарату 250 мг/250 мг площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для імipенему збільшилася відповідно в 1,1, 1,9, та 2,7 раза у пацієнтів із 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, 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 препарату 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. Виведення із сечею, нирковий кліренс та плазмовий кліренс імipенему та циластатину зменшуються разом зі зниженням ниркової функції після внутрішньовенного введення препарату. 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 з 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 одержували 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 препарату 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 іміпенему та циластатину з плазми становили відповідно 91 ± 7 хвилин та 69 ± 15 хвилин. Багаторазове дозування не мало впливу на фармакокінетику іміпенему або циластатину, не спостерігалось будь-якого накопичення іміпенему/циластатину.

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;
- інфекції сечостатевої системи;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів;

- септицемія;
- ендокардит.

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.

Протипоказання

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, до інших препаратів карбапенему, інших b-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, відмічалися генералізовані судоми. Ці препарати можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливий ризик.

Під час постмаркетингових досліджень зафіксовано про зниження рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові при сумісному застосуванні з карбапенемами, у деяких випадках – раптові судоми. Тому не рекомендується одночасне застосування імipенему та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату.

Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагуляційні ефекти. Ризик може змінюватися залежно від типу інфекції, віку та загального статусу пацієнта. Рекомендується проводити частий моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) під час та після супутнього застосування антибіотиків із пероральними антикоагулянтами.

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

Особливості застосування

Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату та інших b-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості b-лактамних антибіотиків. Перед початком терапії препаратом слід ретельно вивчити анамнез хворого на наявність реакції гіперчутливості до b-лактамних антибіотиків. Якщо під час застосування препарату розвинулася алергічна реакція, препарат слід відмінити і вжити відповідних заходів. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії.

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

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

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

Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр імipенему/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 імipенему/циластатину. Застосування імipенему/циластатину доцільне 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 (-і) патоген (-и) є придатним (-и) для такого лікування. Супутнє застосування даного 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.

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 антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення

терапії імipенемом/циластатином і застосування специфічного лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які інгібують перистальтику.

Препарат Іміфорс не рекомендований для лікування менінгіту.

Як і при терапії іншими антибіотиками групи β -лактамів, при застосуванні імipенему/циластатину описані такі побічні ефекти з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судом, особливо у тих випадках, коли були перевищені рекомендовані дози залежно від функції нирок та маси тіла. Зазвичай подібні розлади спостерігалися 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 препарату 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.

Слід бути особливо уважними щодо неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом або які отримують супутнє лікування лікарськими засобами для зниження інтенсивності судом.

Якщо в процесі лікування препаратом 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.

Іміфорс не показаний для лікування пацієнтів із CrCL ≤ 5 мл/хв/1,73 м², за винятком тих випадків, коли через 48 годин буде проведено гемодіаліз. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, Іміфорс рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Враховуючи ризик виникнення таких побічних явищ, як міоклонія, галюцинації, сплутаність свідомості і судом, слід уникати керування автотранспортом та

роботи з іншими механізмами при застосуванні препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Застосування препарату для лікування вагітних жінок належним чином не вивчене, тому призначати його під час вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Період годування груддю

Іміпенем та циластатин екскретуються в невеликих кількостях у грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Спосіб застосування та дози

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

Добову дозу препарату Іміфорс визначають, беручи до уваги тип та ступінь тяжкості інфекції, виділеного (-их) патогену (-ів); дозу розподіляють на декілька рівних введень, враховуючи стан функції нирок і масу тіла.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок

Дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок ($\text{CrCL} > 70$ 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 із гарячкою) рекомендується застосування дози 1000 мг/1000 мг через кожні 6 годин.

Дозу слід знижувати для пацієнтів із $\text{CrCL} \leq 70$ мл/хв/1,73 м² та/або з масою тіла менше 70 кг. Зменшення дози залежно від маси тіла особливо важливе для пацієнтів зі значно меншою за 70 кг масою тіла та/або помірною/тяжкою формою порушення функції нирок.

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

Фактична маса тіла (кг) * стандартна доза / 70 (кг)

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, 3000/3000 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 та дози»).

Таблиця 1

Дози для дорослих хворих із порушеннями функції нирок і масою тіла 70 кг і більше*

Загальна добова доза для пацієнтів з нормальною функцією нирок (мг/доба)	CrCL (мл/хв/1,73 м ²)		
	41-70	21-40	6-20
доза в мг (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 CrCL 6-20 мл/хв/1,73 м² значно зростає ризик виникнення судом.**

Іміфорс для внутрішньовенного введення не слід призначати пацієнтам із CrCL ≤ 5 мл/хв/1,73 м², якщо протягом найближчих 48 годин їм не проводитимуть гемодіаліз.

Гемодіаліз

При лікуванні пацієнтів, у яких CrCL ≤ 5 мл/хв/1,73 м² і які перебувають на гемодіалізі, застосовують дози, рекомендовані пацієнтам із CrCL 6-20 мл/хв/1,73 м² (див. таблицю 1).

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

Дотепер недостатньо даних щодо застосування препарату 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 або 25/25 мг/кг/доза 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 Іміфорс для внутрішньовенного введення, слід вводити протягом 20-30 хв. Одну 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.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення

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

До складу препарату як буфер входить гідрокарбонат 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 міститься 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв).

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

Таблиця 2

Приготування розчину Іміфорс для внутрішньовенного введення

Доза препарату Іміфорс (імпенем/циластатин)	Потрібний об'єм розчинника (мл)	Приблизна середня концентрація препарату (мг/мл)
500/500	100	5/5

Приготування розчину Іміфорс у флаконах об'ємом 20 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 іміпенему 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 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 судом, 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, повідомляли 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 %), 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 відмічалось збільшення рівнів трансаміназ і лужної фосфатази в сироватці.

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

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, головного болю.

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, хвороба Квінке, синдром Стівенса–Джонсона, поліморфна еритема, ексфоліативний 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 ниркової функції.

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

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

Дослідження: часто – збільшення рівнів трансаміназ у сироватці, збільшення рівнів лужної фосфатази в сироватці; 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.

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

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. 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.

Препарат не дозволяється змішувати з іншими антибіотиками.

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 його адреса місця провадження діяльності

Хіл Топ Індустріал Естейт, Джармаджарі, ЕРІР Фазе-1 (Екстен.), Батолі Калан, Бадді, Діст. Солан, Хімачал Прадеш, 173205, Індія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).