

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ВІПЕНЕМ (VIPENEM)

#### **Склад:**

*діючі речовини:* imipenem and cilastatin.

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

*допоміжна речовина:* натрію гідрокарбонат.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій.

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

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Віпенем складається із двох компонентів: іміпенему, першого представника нового класу β-лактамних антибіотиків – тіенаміцинів, 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 у лікарському засобі становить 1:1.

Клас тіенаміцинових антибіотиків, до якого належить іміпенем, характеризується ширшим спектром потужної бактерицидної дії, ніж той, що забезпечується будь-яким із вивчених антибіотиків.

Віпенем показаний для лікування змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього штамами аеробних та анаеробних бактерій. Віпенем виявив свою ефективність 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 даною комбінацією.

Віпенем не показаний для лікування менінгіту.

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

Віпенем 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 β-лактамних антибіотиків вузького спектра. Спектр активності лікарського засобу Віпенем 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.

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

Антибактеріальний спектр іміпенему/циластатину ширший, ніж будь-якого іншого з уже відомих антибіотиків, і охоплює всі клінічно важливі патогенні мікроорганізми. До мікроорганізмів, щодо яких Віпенем 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 *Carnocytophaga*

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 щодо лікарського засобу Віпенем.  
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  $\alpha$  та  $\gamma$ -гемолітичні штами)  
*Enterococcus faecium* та деякі стійкі до метициліну стафілококи, нечутливі до лікарського засобу Віпенем.  
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 іміпенем діє синергічно з аміноглікозидами щодо деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Фармакокінетика.

Іміпенем. У здорових добровольців внутрішньовенна інфузія в дозі 500 мг протягом 20 хв призводила до пікових рівнів у плазмі іміпенему від 21 до 58 мкг/мл. Зв'язування іміпенему з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 20 %.

При застосуванні окремо іміпенем метаболізується у нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі було в діапазоні від 5 до 40 %, в середньому у 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 іміпенему в сечі і плазмі.

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

Циластатин. Пікові рівні у плазмі крові циластатину після 20-хвилинної внутрішньовенної інфузії лікарського засобу в дозі 500 мг знаходилися в діапазоні від 21 до 55 мкг/мл. Зв'язування циластатину з білками сироватки крові людини становить приблизно 40 %.

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

#### Ниркова недостатність.

Після одноразової внутрішньовенної дози іміпенему/циластатину 250 мг/250 мг площа під кривою «концентрація–час» (AUC) для іміпенему збільшилася відповідно в 1,1, 1,9, та 2,7 раза у пацієнтів з незначною (кліренс креатиніну (CrCL) 50–80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), помірною (CrCL 30–<50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та тяжкою (CrCL <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (CrCL >80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), 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 іміпенему/циластатину 250 мг/250 мг, застосованої через 24 години після гемодіалізу, АUC для іміпенему та циластатину була більшою відповідно у 3,7 та 16,4 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Виведення з сечею, нирковий кліренс та плазмовий кліренс іміпенему та циластатину зменшуються разом зі зниженням функції нирок після внутрішньовенного введення лікарського засобу Віпенем. 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. АUC 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 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 становили відповідно  $91 \pm 7$  хвилин та  $69 \pm 15$  хвилин. Багаторазове дозування не мало впливу на фармакокінетику іміпенему чи циластатину, і 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 із нейтропенією, що супроводжується гарячкою, імовірною причиною виникнення якої є бактеріальна інфекція.

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

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу, інших карбапенемів, 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, відмічались генералізовані судоми. Ці препарати можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливий ризик.

#### ***Вальпроєва кислота.***

Повідомлялося про зниження рівня *вальпроєвої кислоти* у плазмі крові при сумісному застосуванні з карбапенемами, а у деяких випадках повідомлялося про раптові судоми. Тому не рекомендується одночасне застосування імipенему та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату також розглянути можливість призначення альтернативної терапії антибактеріальними або протисудомними лікарськими засобами (див. розділ «Особливості застосування»).

#### ***Пероральні антикоагулянти.***

Одночасне застосування антибіотиків із *варфарином* може збільшити його антикоагуляційні ефекти. Було отримано багато звітів щодо збільшення антикоагуляційних ефектів пероральних антикоагулянтів, включаючи варфарин, у пацієнтів, які одночасно приймали 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 із 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 та період напіввиведення циластатину, але не мало ніякого впливу на виведення циластатину зі сечею.

#### ***Особливості застосування.***

##### **Загальні рекомендації.**

При виборі імipенему/циластатину як лікарського засобу 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 Віпенем та інших β-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків. Найвірогідніше такі реакції можуть виникнути у осіб з чутливістю до численних алергенів в анамнезі. Перед початком терапії лікарським засобом слід ретельно вивчити анамнез хворого на наявність реакції гіперчутливості до карбапенемів, пеніцилінів, цефалоспоринів, інших β-лактамних антибіотиків та інших алергенів (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час застосування лікарського засобу розвинулася алергічна реакція, препарат слід відмінити і

вжити відповідних заходів. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії.

#### Функції печінки.

Під час лікування імпієномом/циластатиним 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 імпієномом/циластатиним. Немає потреби в коригуванні дози.

#### Гематологія.

Під час лікування імпієномом/циластатиним можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса.

#### Антибактеріальний спектр.

Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр імпієному/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 імпієному/циластатину. Застосування імпієному/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 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.

#### Вальпроєва кислота.

Не рекомендується одночасне застосування імпієному/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 коліти. 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 імпієномом/циластатиним і застосування специфічного лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які інгібують перистальтику.

#### Менінгіт.

Лікарський засіб не рекомендований для лікування менінгіту.

#### Ниркова недостатність.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок імпієномом/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 (див. «Спосіб застосування та дози» та нижче).

#### Центральна нервова система (ЦНС).

Як і при терапії іншими антибіотиками групи β-лактамів, при застосуванні лікарського засобу описано такі побічні ефекти з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судоми, особливо у разі перевищення рекомендованих доз, які визначалися залежно від функції нирок та маси тіла. Звичай подібні розлади відзначалися у пацієнтів з ураженням ЦНС (травмами головного мозку або нападами судом в анамнезі) та/або у пацієнтів з 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 зі 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 лікарськими засобами для зниження інтенсивності судом.

Якщо в процесі лікування 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 Віпенем потрібно зменшити або зовсім відмінити його.

Віпенем не показаний для лікування пацієнтів із  $\text{CrCL} \leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, за винятком тих випадків, коли через 48 годин буде проведено гемодіаліз. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, Віпенем рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом.

#### 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 Віпенем 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 слід зважити користь від годування груддю для дитини та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням препарату, для дитини.

#### *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 явища, такі як галюцинації, сонливість, запаморочення, вертиго, пов'язані із застосуванням лікарського засобу, можуть впливати на здатність деяких пацієнтів керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендації доз лікарського засобу Віпенем стосуються кількості іміпенему/циластатину, яка буде застосовуватися.

Добову дозу Віпенему визначають, беручи до уваги ступінь тяжкості інфекції, тип виділеного 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  $\geq 90$  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 з 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, 3000/3000 або 4000/4000 мг), яку зазвичай застосовують пацієнтам з 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 кожні 6 годин	1000 кожні 8 годин	1000 кожні 6 годин
знижена доза (мг) для пацієнтів із порушеннями функції нирок			
<90-≥60	400 кожні 6 годин	500 кожні 6 годин	750 кожні 8 годин
<60-≥30	300 кожні 6 годин	500 кожні 8 годин	500 кожні 6 годин
<30-≥15	200 кожні 6 годин	500 кожні 12 годин	500 кожні 12 годин

#### Пацієнти із кліренсом креатиніну <15 мл/хв.

Віпенем у для внутрішньовенного введення не слід призначати пацієнтам, якщо протягом найближчих 48 годин їм не планується проведення гемодіалізу.

#### 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 центральної нервової системи, потребують уважного спостереження; призначати іміпенем/циластатин 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 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 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 із порушенням 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 Віпенем для внутрішньовенного застосування, слід вводити протягом 20-30 хв. Кожну дозу, що перевищує 500 мг/500 мг, слід 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.

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

До складу Віпенему, 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. Віпенем містить 37,5 мг натрію (1,6 мЕкв).

Стерильний порошок Віпенем 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 Віпенем для внутрішньовенного введення

Доза Віпенему (іміпенем/циластатин)	Потрібний об'єм розчинника (мл)	Приблизна середня концентрація іміпенем/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 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 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 іміпенему 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 Віпенем 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 лікарським засобом. Віпенем 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 іміпенемом/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  $< 1/10000$ ) та частота невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

Таблиця 3

Клас системи органів	Частота	Побічні реакції
<i>Інфекції та інвазії</i>	рідко	псевдомембранозний коліт, кандидоз
	дуже рідко	гастроентерит
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	часто	еозинофілія
	нечасто	панцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз
	рідко	агранулоцитоз
	дуже рідко	гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку
<i>З боку імунної системи</i>	рідко	анафілактичні реакції
<i>З боку психіки</i>	нечасто	психічні порушення, включаючи галюцинації та стани сплутаність свідомості
<i>З боку нервової системи</i>	нечасто	судоми, міоклонічна активність, запаморочення, сонливість
	рідко	енцефалопатія, парестезія, фокальний тремор, спотворення смаку
	дуже рідко	погіршення тяжкої міастенії, головний біль
	невідомо	ажитація, дискінезія
<i>З боку органів слуху та лабіринту</i>	рідко	втрата слуху
	дуже рідко	вертиго, шум у вухах
<i>Кардіальні порушення</i>	дуже рідко	ціаноз, тахікардія, сильне серцебиття

<i>Судинні розлади</i>	часто	тромбофлебіт
	нечасто	артеріальна гіпотензія
	дуже рідко	припливи
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	дуже рідко	диспное, гіпервентиляція, фарингеальний біль
<i>З боку травного тракту</i>	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
<i>Гепатобіліарні порушення</i>	рідко	печінкова недостатність, гепатит
	дуже рідко	блискавичний гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	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
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>	дуже рідко	поліартралгія, біль у торакальній ділянці хребта
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	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 погіршення функції нирок
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	дуже рідко	генітальний свербіж
<i>Загальні порушення і стани у місці введення</i>	нечасто	гарячка, місцевий біль та індурація у місці ін'єкції, еритема у місці ін'єкції
	дуже рідко	дискомфорт у ділянці грудей, астенія/слабкість
<i>Дослідження</i>	часто	збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, збільшення рівня лужної фосфатази в сироватці крові
	нечасто	позитивна пряма проба Кумбса, подовження протромбінового часу, зниження гемоглобіну, збільшення рівня білірубіну в сироватці крові, збільшення рівня креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня азоту сечовини крові

При застосуванні імпіпенему/циластатину у дітей віком  $\geq 3$  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.

**Умови зберігання.**

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

**Несумісність.**

Лікарський засіб хімічно несумісний з лактатами (солями молочної кислоти) і його не можна розводити розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, Віпенем 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 та дози».

**Упаковка.**

По 500 мг/500 мг порошку у флаконі; по 1 або 10 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.** АЦС ДОБФАР С.П.А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

НУКЛЕО ІНДУСТРІАЛЕ С. АТТО (ЛОК. С. НІКОЛО' А ТОРДІНО), 64100 ТЕРАМО (ТЕ), Італія.