

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## МІКСАЦИЛ (МІХАСІЛ)

### **Склад:**

*діючі речовини:* 1 флакон містить імпіпенему моногідрату 530 мг еквівалентно 500 мг імпіпенему і циластатину натрію 530 мг еквівалентно 500 мг циластатину;

*допоміжна речовина:* натрію гідрокарбонат.

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

### **Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Імпіпенем та інгібітор ферменту.

Код АТХ J01DH51.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Полімікробні та змішані аеробно-анаеробні інфекції, первинна терапія, що передусе визначенню мікроорганізму-збудника.

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- внутрішньочеревні інфекції;
- інфекції нижніх дихальних шляхів;
- гінекологічні інфекції;
- інфекції сечостатевої системи;
- інфекції кісток і суглобів;
- інфекції шкіри та м'яких тканин.

#### ***Профілактика***

Для запобігання виникненню деяких післяопераційних інфекцій у хворих, які зазнають хірургічного втручання, що супроводжується інфікуванням або його ризиком.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до імпіпенему, циластатину натрію або до інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків (наприклад пеніциліну, цефалоспорину), або до будь-якого із компонентів препарату.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Загальну добову дозу і спосіб введення препарату визначають у перерахуванні на імпіпенем, беручи до уваги тип або ступінь тяжкості інфекції; дозу розподіляють на декілька рівних введень, враховуючи ступінь чутливості збудника(-ів), стан функції нирок і масу тіла пацієнта.

***Лікування:*** *схема дозування для дорослих з нормальною функцією нирок*

Дози, наведені в таблиці 1, призначають пацієнтам з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну  $> 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і масою тіла не менше 70 кг. Дозу слід знижувати для пацієнтів із кліренсом креатиніну  $\leq 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. таблицю 2) 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.

Більшість інфекцій піддається лікуванню при добовій дозі 2 г (імпіпенему), розподіленій на 3-4 введення. При лікуванні інфекцій помірного ступеня тяжкості можливий також режим дозування 1 г (імпіпенему) двічі на добу. У випадку інфекцій, спричинених менш чутливими організмами, добову дозу препарату можна збільшити до максимальної – 4 г (імпіпенему) на добу або 50 мг/кг на добу, залежно від того, яка менша. Кожну дозу, що не перевищує 500 мг (імпіпенему) препарату для внутрішньовенного застосування, слід вводити протягом 20-30 хв. Кожну дозу, що перевищує 500 мг (імпіпенему) слід вводити протягом 40-60 хв. Якщо у пацієнта під час інфузії з'являється нудота, необхідно знизити швидкість введення препарату.

Кратність дозування для дорослих хворих з нормальною функцією нирок та масою тіла  $\geq 70$  кг і більше\*

Ступінь тяжкості інфекції	Доза (мг імпенему)	Проміжок часу між дозами	Загальна добова доза
Інфекція легкої тяжкості	250 мг	6 годин	1 г
Інфекція помірної тяжкості	500 мг 1000 мг	8 годин 12 годин	1,5 г 2 г
Тяжка інфекція (високочутливі штами)	500 мг	6 годин	2 г
Тяжка та/або із загрозою для життя інфекція, спричинена менш чутливими організмами (у першу чергу, деякими штамми <i>P. aeruginosa</i> )	1000 мг 1000 мг	8 годин 6 годин	3 г 4 г

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

З огляду на високу протимікробну ефективність препарату не рекомендується перевищувати добову дозу  $50$  мг/кг на добу або  $4$  г на добу, залежно від того, яка з них менша. Однак хворим із кістозним фіброзом і нормальною функцією нирок призначають препарат у дозі до  $90$  мг/кг на добу, розподілену на кілька введень, за умови, що доза не перевищує  $4$  г на добу.

Препарат успішно застосовують як монотерапію пацієнтам з онкологічними захворюваннями з ослабленим імунітетом при підтверджених або підозрюваних інфекціях, таких як сепсис.

Лікування: дози для дорослих із порушенням функції нирок

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

1. Обрати загальну добову дозу із таблиці 1, беручи до уваги характеристики інфекції.

Підібрати необхідний режим введення зниженої дози із таблиці 2, беручи до уваги обрану добову дозу із таблиці 1 та показники кліренсу креатиніну пацієнта (тривалість проведення інфузії вказана вище у підрозділі «Лікування: схема дозування для дорослих з нормальною функцією нирок»).

Таблиця 2

Схема зниження доз препарату для дорослих хворих з порушенням функції нирок і масою тіла  $\geq 70$  кг і більше\*

Загальна добова доза, визначена із Таблиці 1	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
1 г на добу	250 мг кожні 8 годин	250 мг кожні 12 годин	250 мг кожні 12 годин
1,5 г на добу	250 мг кожні 6 годин	250 мг кожні 8 годин	250 мг кожні 12 годин
2 г на добу	500 мг кожні 8 годин	250 мг кожні 6 годин	250 мг кожні 12 годин
3 г на добу	500 мг кожні 6 годин	500 мг кожні 8 годин	500 мг кожні 12 годин
4 г на добу	750 мг кожні 8 годин	500 мг кожні 6 годин	500 мг кожні 12 годин

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

При застосуванні дози  $500$  мг у пацієнтів із кліренсом креатиніну  $6-20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> значно зростає ризик виникнення судом.

Препарат для внутрішньовенного введення не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну  $\leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, якщо протягом найближчих  $48$  годин їм не проведуть гемодіаліз.

Гемодіаліз

Для лікування пацієнтів, у яких кліренс креатиніну  $\leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і які перебувають на гемодіалізі, застосовують дози, рекомендовані пацієнтам із кліренсом креатиніну  $6-20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. підрозділ «

Лікування: дози для дорослих із порушенням функції нирок»).

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

На сьогодні недостатньо даних щодо застосування препарату пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів. Рівні креатиніну та азоту сечовини крові можуть недостатньо точно відображати стан функції нирок у пацієнтів літнього віку. У таких пацієнтів для належного підбору дози пропонується визначати кліренс креатиніну.

#### *Профілактика: дози для дорослих*

Для профілактики післяопераційних інфекцій дорослим слід вводити внутрішньовенно 1000 мг препарату під час вступної анестезії і 1000 мг – через 3 години. У разі хірургічного втручання з високим ступенем ризику (наприклад, при операції на ободовій чи прямій кишці) можна призначати дві додаткові дози по 500 мг через 8 та 16 годин після першої.

Недостатньо даних, на основі яких можна було б рекомендувати дозування для профілактичного застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну  $\leq 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

#### *Лікування: дози для дітей (віком від 3 місяців)*

Для дітей рекомендується така схема дозування:

- дітям з масою тіла більше 40 кг застосовують такі ж дози, як і дорослим;
- дітям з масою тіла менше 40 кг застосовують 15 мг/кг з 6-годинними інтервалами.

Загальна добова доза не повинна перевищувати 2 г.

Не рекомендується застосовувати препарат дітям віком до 3 місяців або з порушеною функцією нирок (креатинін сироватки крові  $> 2$  мг/дл) через недостатню кількість клінічних даних.

Препарат не рекомендується застосовувати для лікування менінгіту. При підозрі на менінгіт слід призначати відповідні антибіотики.

Препарат можна застосовувати для лікування сепсису у дітей за умови відсутності у них підозри на менінгіт.

#### *Приготування розчину для внутрішньовенного введення.*

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

До складу препарату 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 розчини готуються і зберігаються згідно з наведеними вказівками. У препараті для внутрішньовенного застосування (500 мг) міститься 37,5 мг натрію (1,6 мЕкв).

Стерильний порошок Міксацил слід розводити так, як це зазначено у таблиці 3. Отриманий розчин слід струшувати до утворення прозорої рідини. Відмінності у кольорі розчину, від безбарвного до жовтого, не впливають на активність препарату.

Таблиця 3

#### *Приготування розчину для внутрішньовенного введення.*

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

#### *Приготування розчину у флаконах об'ємом 20 мл.*

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

Рекомендується додати приблизно 10 мл відповідного розчину для інфузій (0,9 % розчину хлориду натрію чи стерильної води для ін'єкцій) до флакона. Добре струсити та перенести суспензію, що утворилася, до ємності з розчином для інфузій.

#### **ПОПЕРЕДЖЕННЯ: СУСПЕНЗІЯ НЕ Є ГОТОВИМ РОЗЧИНОМ ДЛЯ ІНФУЗІЙ.**

Повторити процедуру, додавши 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.

Розчини зберігають при кімнатній температурі (25 °С) протягом 4 годин або при температурі не вище 4 °С протягом 24 годин.

### **Побічні реакції.**

Препарат у цілому добре переноситься. Побічні реакції рідко вимагають припинення лікування і, як правило, є помірними і минуцими; серйозні побічні реакції виникають рідко. Найчастіше виникають місцеві побічні реакції.

Про нижчезазначені побічні ефекти повідомлялось під час проведення клінічних досліджень та протягом постмаркетингового спостереження.

*Реакції в місці введення:* еритема, біль та затвердіння в місці введення препарату, тромбофлебіт.

*Інфекції та інвазії:* суперінфекція, спричинена *Candida* або *Stenotrophomonas maltophilia*.

*З боку шкіри:* висипання, свербіж, кропив'янка, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, токсичний епідермальний некроліз (рідко), ексфолюативний дерматит (рідко), кандидоз, гарячка (включаючи гарячку, спричинену медикаментами), анафілактичні реакції.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, забарвлення зубів та/або язика. Як і при застосуванні майже всіх інших антибіотиків широкого спектра дії, повідомлялось про псевдомембранозний коліт.

*З боку системи крові:* еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, включаючи агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, зниження рівня гемоглобіну, панцитопенія і подовження протромбінового часу. У деяких пацієнтів може відмічатися пряма позитивна реакція Кумбса.

*З боку гепатобілярної системи:* підвищення рівня трансаміназ, білірубіну та/або лужної фосфатази сироватки крові; печінкова недостатність (рідко), гепатит (рідко) та фульмінантний гепатит (дуже рідко).

*З боку сечовидільної системи:* олігурія/анурія, поліурія, гостра ниркова недостатність (рідко). Важко оцінити, чи впливає препарат на функцію нирок, оскільки одночасно існують, як правило, інші чинники, що сприяють порушенню функції нирок і розвитку азотемії.

Спостерігалось підвищення рівнів креатиніну сироватки та азоту сечовини крові. Відмічалася зміна кольору сечі. Це не становить будь-якої загрози і таку реакцію не слід плутати з гематурією.

*З боку нервової системи/психіки:* при застосуванні препарату, як і інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків, спостерігаються побічні прояви, такі як міоклонія, психічні відхилення (включаючи галюцинації), сплутаність свідомості і судоми. Парестезії, енцефалопатія.

*З боку органів чуття:* зниження слуху, спотворення смакових відчуттів.

### **Пацієнти із гранулоцитопенією**

Спричинені застосуванням препарату нудота та/або блювання виникають частіше у хворих із гранулоцитопенією, ніж без неї.

### **Передозування.**

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

*Лікування:* симптоматична терапія.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

#### **Вагітність.**

Застосування препарату для лікування вагітних 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 був виявлений у грудному молоці. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

### **Діти.**

Оскільки недостатньо клінічних даних, не рекомендовано застосовувати препарат дітям віком до 3 місяців та дітям із порушенням функції нирок (креатинін сироватки > 2 мг/дл).

### ***Особливості застосування.***

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

Розвиток псевдомембранозного коліту був зареєстрований як ускладнення при застосуванні майже всіх антибіотиків; форми його можуть бути від легких до таких, що загрожують життю. Через це антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких є шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування антибіотиками розвивається діарея. Попри існуючі дані досліджень, які вказують на те, що токсин, продукований *Clostridium difficile*, є першочерговою причиною коліту, пов'язаного із застосуванням антибіотиків, не слід випускати з поля зору й інші можливі чинники.

### ***Центральна нервова система***

Як і при терапії іншими антибіотиками групи  $\beta$ -лактамів, при застосуванні препарату описані такі побічні ефекти з боку ЦНС, як міоклонія, сплутаність свідомості або судоми, особливо у разі перевищення рекомендованих доз та залежно від функції нирок та маси тіла. Звичайно подібні розлади відмічалися у пацієнтів з ураженням ЦНС (травмами головного мозку або нападами судом в анамнезі) та/або у пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких можлива кумуляція препарату в організмі. У зв'язку з цим, особливо у вищезазначених хворих, вкрай необхідно суворо дотримуватися рекомендованих доз та лікувального режиму. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі. 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 потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат.

Препарат не показаний для лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну  $\leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, за винятком тих випадків, коли через 48 годин має проводитися гемодіаліз. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, препарат рекомендується тільки тоді, коли позитивні результати лікування перевищують потенційний ризик розвитку судом.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Враховуючи ризик виникнення таких побічних явищ, як міоклонія, галюцинації, сплутаність свідомості і судоми, слід уникати керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами при застосуванні препарату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

У хворих, які застосовували ганцикловір разом з препаратом для внутрішньовенного застосування, відмічались генералізовані судоми. Ці препарати можна застосовувати сумісно, тільки якщо очікувана користь від застосування препарату переважає можливий ризик.

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові при сумісному застосуванні з карбапенемами, а у деяких випадках повідомлялося про раптові судоми. При сумісному застосуванні іміпенему з вальпроєвою кислотою потрібно ретельно контролювати рівень вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

### ***Фармакологічні властивості.***

**Фармакодинаміка.** Препарат показаний для лікування змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього штамами аеробних та анаеробних бактерій. Більшість із цих змішаних інфекцій пов'язані із зараженням фекальною флорою або флорою, піхви, шкіри або ротової порожнини *Bacteroides fragilis* – анаеробний патоген, що найчастіше зустрічається при таких змішаних інфекціях і є звичайно стійким до

аміноглікозидів, цефалоспоринів та пеніцилінів. Проті *Bacteroides fragilis* є, як правило, чутливим до препарату.

Препарат виявив 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 цефтриаксону. Велика кількість інфекцій, зумовлених стійкими до аміноглікозидів (гентаміцину, амікацину, тобраміцину) та/або пеніцилінів (ампіциліну, карбеніциліну, пеніциліну, тикарциліну, піперациліну, азлоциліну, мезлоциліну) збудниками, також піддається лікуванню препаратом. Препарат не показаний для лікування менінгіту.

Препарат складається з двох компонентів: іміпенему, першого представника нового класу  $\beta$ -лактамних антибіотиків – тієнаміцинів, і циластатину натрію, особливого інгібітору 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 будь-який із звичайних антибіотиків.

Препарат є потужним інгібітором синтезу клітинної стінки бактерії і чинить бактерицидну дію щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів. Препарат разом з новітніми цефалоспоринами та пеніцилінами має широкий спектр дії відносно грамнегативних видів, але його визначною рисою є висока активність щодо грампозитивних видів, яка раніше спостерігалась лише у  $\beta$ -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, стійких, як правило, до інших антибіотиків.

Препарат стійкий до руйнування  $\beta$ -лактамазами бактерій, за рахунок чого він ефективний проти великої кількості мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, види *Serratia* та *Enterobacter*, які є від природи стійкими до більшості  $\beta$ -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  $\beta$ -лактамазопродукуючі штами), *Haemophilus para influenzae*, *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;

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 pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans Streptococci* (включаючи  $\alpha$ - та  $\gamma$ -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 thelaidiaomicon*, *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*, *Microaerophilicstreptococcus*, види *Peptococcus*, види *Peptostreptococcus*, види *Propionibacterium* (включаючи *P. acnes*);

інші: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*, випробування *in vitro* свідчать, що іміпенем діє синергічно з аміноглікозидами відносно деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **Фармакокінетика.**

У здорових добровольців внутрішньовенна інфузія препарату у дозі 500 мг протягом 20 хв призводила до пікових рівнів у плазмі іміпенему від 21 до 58 мкг/мл. Період напіввиведення іміпенему із плазми крові становив 1 годину. Приблизно 70 % застосованого антибіотика виявляли в незміненому вигляді у сечі протягом 10 годин, і подальшого виведення препарату з сечею не спостерігалось. При застосуванні препарату за схемою кожні 6 годин не спостерігалось накопичення іміпенему в плазмі або сечі у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Сумісне застосування препарату і пробенециду призводило до мінімального підвищення рівнів у плазмі і напіввиведення іміпенему із плазми крові. При застосуванні окремо іміпенем метаболізується в нирках дегідропептидазою-I. Індивідуальне відновлення в сечі було в діапазоні від 5 до 40 %, в середньому у кількох дослідженнях – 15-20 %. Зв'язування іміпенему з протеїнами сироватки крові людини становить приблизно 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. 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 одну годину. Приблизно 70-80 % дози циластатину протягом 10 годин після застосування виводиться у незміненому вигляді з 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 препарату і пробенециду призводило до збільшення удвічі рівня в плазмі і періоду напіввиведення циластатину, але не мало впливу на виведення з сечею циластатину. Зв'язування циластатину з білками сироватки крові людини становить приблизно 40 %.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** гігроскопічний порошок від майже білого до жовтувато-білого кольору.

#### **Несумісність.**

**ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:** препарат для внутрішньовенного введення хімічно не сумісний з лактатами (солями молочної кислоти) і не повинен розводитися розчинниками, до складу яких вони входять. Незважаючи на це, препарат можна вводити через ту ж внутрішньовенну систему, через яку здійснюється інфузія розчинів лактату.

Препарат для внутрішньовенного введення не можна змішувати з іншими антибіотиками.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Після першого відкриття/розчинення: не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

У флаконі зі скла місткістю 20 мл або 100 мл, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком. По 5 флаконів (місткістю 20 мл) або по 1 флакону (місткістю 100 мл) у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник.**

Алвоген ПКО С.ар.л.

**Місцезнаходження.**

5, Руе Хайєнхafft, L-1736, Зеннінгерберг, Люксембург.

**Виробники.**

Хоспіра ЮК Лімітед.

**Місцезнаходження.**

Квінсвей, Лімінгтон Спа, Уорвікшир CV 31 3RW, Велика Британія.