

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЛАСТІНЕМ**  
**(LASTINEM)**

**Загальна характеристика:**

**основні фізико-хімічні властивості:** кристалічний порошок від білого до коричнюватого кольору;  
*склад:* 1 флакон містить іміпенему 500 мг та циластатину натрію еквівалентного циластатину 500 мг або іміпенему 1000 мг та циластатину натрію еквівалентного циластатину 1000 мг;  
*допоміжні речовини:* натрію бікарбонат.

**Форма випуску.** Порошок для приготування розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Карбапенеми. Іміпенем та інгібітор фермента. Код АТС J01D H51.

**Фармакологічні властивості.** Ластінем – антибіотик широкого спектра дії, що складається з двох компонентів.

Іміпенем – похідне тієнаміцину – є першим представником нового класу бета-лактамічних антибіотиків - карбапенемів.

Іміпенем інгібує синтез клітинної стінки бактерій і виявляє бактерицидну дію відносно широкого спектру грампозитивних і грамнегативних патогенних мікроорганізмів, аеробів і анаеробів. Іміпенем також активний щодо тих грампозитивних видів мікроорганізмів, на які діють тільки бета-лактамі антибіотики вузького спектру дії.

Циластатин натрію – специфічний фермент, який інгібує метаболізм іміпенему в нирках і значно збільшує концентрацію незміненого іміпенему в сечовивідних шляхах.

Спектр дії препарату включає *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* і *Bacteroides fragilis*, патогенних мікроорганізмів, зазвичай стійких до інших антибіотиків.

Протимікробний спектр препарату включає фактично всі клінічно значущі патогенні мікроорганізми. *In vitro* Ластінем активний відносно *грамнегативних аеробів*: *Achromobacter* spp., *Acinetobacter* spp. (раніше *Mima* - *Herellea*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes* spp., *Bordetella bronchicanis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp., *Carnocytophaga* spp., *Citrobacter* spp. (в т.ч. *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*), *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. (в т.ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують б-лактамази), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*), *Moraxella* spp., *Morganella morganii* (раніше *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp. (в т.ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp. (в т.ч. *Providencia rettgeri* /раніше *Proteus rettgeri*/, *Providencia stuartii*), *Pseudomonas* spp. (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*), *Burkholderia pseudomallei* (раніше *Pseudomonas pseudomallei*), *Salmonella* spp. (в т.ч. *Salmonella typhi*), *Serratia* spp. (в т.ч. *Serratia proteamaculans* /раніше *Serratia liquefaciens*/, *Serratia marcescens*), *Shigella* spp., *Yersinia* spp. (в т.ч. *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*); *аеробних грампозитивних бактерій*: *Bacillus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp., *Pediococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* spp. групи В (в т.ч. *Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus* spp. групи С, G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (включаючи гемолітичні штами альфа і гама); *анаеробних грамнегативних бактерій*: *Bacteroides* spp., *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica* (раніше *Bacteroides asaccharolytica*), *Prevotella bivia* (раніше

*Bacteroides bivius*), *Prevotella disiens* (раніше *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (раніше *Bacteroides intermedius*), *Prevotella melaninogenica* (раніше *Bacteroides melaninogenicus*), *Veillonella* spp.; *анаеробних грампозитивних бактерій*: *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp. (в т.ч. *Clostridium perfringens*), *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Mobilincus* spp., *Microaerophilic streptococcus*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp. (включаючи *Propionibacterium acnes*); *інші*: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*.

До Ластінему стійкі *Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomonas maltophilia*) і деякі штами *Burkholderia* серасія (раніше *Pseudomonas* серасія), а також *Enterococcus faecium* і стійкі до метициліну стафілококи.

Тести *in vitro* показують, що Ластінем діє синергічно з антибіотиками групи аміноглікозидів проти деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*.

Ефективність Ластінему проти такого широкого спектру патогенних мікроорганізмів зумовлює його застосування при лікуванні полімікробних і змішаних аеробних/анаеробних інфекцій, а також для первинної терапії до визначення бактерійних збудників хвороби.

*Фармакокінетика*. Дані про фармакокінетику препарату Ластінем відсутні.

**Показання для застосування.** Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції нижніх відділів дихальних шляхів;
- інфекції органів черевної порожнини;
- гінекологічні інфекції;
- септицемія;
- інфекції сечостатевої системи;
- інфекції кісток і суглобів;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекційний ендокардит;
- змішані інфекції (в т.ч. спричинені *Bacteroides fragilis*).

Профілактика післяопераційних інфекцій.

**Спосіб застосування та дози.** Середня добова доза Ластінему визначається залежно від ступеня тяжкості інфекції і розподіляється на декілька рівних прийомів з урахуванням ступеня чутливості мікроорганізмів, функції нирок і маси тіла.

Приведені нижче дози вказані на кількість іміпенему, розрахованого на масу тіла 70 кг і нормальну функцію нирок. Для хворих з меншою масою тіла і кліренсом креатиніну (КК)  $\leq 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> слід пропорційно зменшити дозу.

Для **дорослих** середня терапевтична доза при внутрішньовенній інфузії складає 1–2 г/добу (у перерахунку на іміпенем), розділена на 3–4 інфузії. Максимальна добова доза складає 4 г або 50 мг/кг маси тіла залежно від того, що менше. Проте хворі з муковісцидозом з нормальною функцією нирок пройшли курс лікування Ластінемом в дозах до 90 мг/кг/добу в декілька введень, при цьому загальна доза не перевищувала 4 г/добу.

У таблиці 1 вказані рекомендовані дози іміпенему для внутрішньовенної інфузії залежно від ступеня тяжкості інфекції.

Таблиця 1

Ступінь тяжкості інфекції	Доза імпенему	Інтервал між інфузіями	Загальна добова доза
Легка	250 мг	6 ч	1 г
Середня	500 мг	8 ч	1,5 г
	1 г	12 ч	2 г
Тяжка (високочутливі штами)	500 мг	6 ч	2 г
Тяжка і/або загрожуюча життю (менш чутливі штами, в т.ч. <i>Ps.aeruginosa</i> )	1 г	8 ч	3 г
	1 г	6 ч	4 г

Ластінем в дозах  $\leq 500$  мг слід вводити внутрішньовенно протягом 20–30 хв., в дозах більше 500 мг – протягом 40–60 хв. Хворим, у яких спостерігається нудота під час вливання, слід зменшити швидкість введення.

Для профілактики *післяопераційних інфекцій* препарат слід вводити внутрішньовенно в дозі 1 г при вступній анестезії і в дозі 1 г через 3 год. У разі хірургічного втручання з високим ступенем ризику (наприклад, операція на товстій кишці) слід вводити додатково по 500 мг через 8 і 16 год. після початку наркозу.

Дози імпенему для внутрішньовенної інфузії **хворим з порушенням функції нирок і масою тіла  $\geq 70$  кг** надані в таблиці 2.

Таблиця 2

Добова доза з урахуванням тяжкості інфекції*	Перерахування добової дози залежно від КК (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
1 г	по 250 мг через 8 год	по 250 мг через 12 год	по 250 мг через 12 год
1,5 г	по 250 мг через 6 год	по 250 мг через 8 год	по 250 мг через 12 год
2 г	по 500 мг через 8 год	по 250 мг через 6 год	по 250 мг через 12 год
3 г	по 500 мг через 6 год	по 500 мг через 8 год	по 500 мг через 12 год
4 г	по 750 мг через 8 год	по 500 мг через 6 год	по 500 мг через 12 год

\* - див. Таблицю 1.

Ластінем не слід застосовувати у пацієнтів з **КК менше 5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>**, за винятком випадків, коли призначено проведення гемодіалізу кожні 48 год. Як імпенем, так і циластатин виводяться з кровообігу під час гемодіалізу. Ластінем слід призначити після сеансу гемодіалізу і через 12-годинні інтервали з моменту завершення процедури. В даний час немає достатніх даних для того, щоб дати рекомендації по застосуванню Ластінему у хворих, що знаходяться на перитонеальному діалізі.

#### Лікування: дози для дітей (3 місяці і старші)

Для дітей рекомендується така схема дозування:

- діти з масою тіла більше 40 кг повинні отримувати дорослі дози;
- діти з масою тіла менше 40 кг повинні отримувати 15 мг/кг з 6-годинними проміжками часу.

Більші дози (до 90 мг/кг/день у дітей старшого віку дітей) застосовувались у пацієнтів з муковісцидозом. Загальна добова доза не повинна перевищувати 2 г.

Недостатня кількість клінічних даних не дозволяє рекомендувати застосування препарату у дітей віком менше 3 місяців, або у дітей з порушенням функції нирок (креатинін сироватки > 2 мг/дл).

Ластінем не рекомендується застосовувати для лікування менінгіту. При виникненні підозри на менінгіт слід призначити відповідні антибіотики.

Ластінем може застосовуватися для лікування сепсису у дітей за умови відсутності у них підозри на менінгіт.

#### **Приготування розчину для внутрішньовенної інфузії**

У флакон з порошком, що містить 500 мг імпіпенему, слід додати 100 мл розчинника. У флакон з порошком, що містить 1000 мг імпіпенему, слід додати 200 мл розчинника. Як розчинник можна використовувати: ізотонічний розчин натрію хлориду; 5% водний розчин глюкози; 10% водний розчин глюкози; 5% розчин глюкози і 0,9% натрію хлориду; 5% розчин глюкози і 0,45% натрію хлориду; 5% розчин глюкози і 0,225% натрію хлориду; 5% розчин глюкози і 0,15% калію хлориду; 5% і 10% розчин манітолу. Отриманий розчин (концентрація імпіпенему 5 мг/мл) необхідно струшувати до утворення прозорої рідини. Відмінності забарвлення розчину від жовто-коричневого до безбарвного не впливають на активність препарату.

Для приготування розчину Ластінему не застосовують розчинники, що містять сіль молочної кислоти (лактат).

**Побічна дія. Місцеві реакції:** еритема, біль та інфільтрати в місці введення препарату, тромбофлебіт.

**Алергічні реакції:** висипання, свербіж, кропив'янка, гарячка, анафілактичні реакції, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк; рідко – ексфолювативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз.

**З боку травної системи:** нудота, блювання, діарея; помірне підвищення активності трансаміназ, білірубину і/або сироваткової лужної фосфатази, забарвлення зубів; рідко – псевдомембранозний коліт, гепатит.

**З боку лабораторних показників:** еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія (включаючи агранулоцитоз), тромбоцитопенія, тромбоцитоз, зниження рівня гемоглобіну. В деяких випадках спостерігався прямий позитивний тест Кумбса.

**З боку сечовидільної системи:** спостерігалася зростання сироваткового креатиніну і рівня азоту сечовини; рідко – олігурія/анурія, поліурія, гостра ниркова недостатність. Спостерігалися випадки зміни кольору сечі (це явище безпечне і його не слід плутати з гематурією).

**З боку ЦНС і периферичної нервової системи:** при призначенні Ластінему (як і при лікуванні іншими бета-лактамами антибіотиками) описані випадки міоклонії, психічних порушень, включаючи галюцинації, сплутаність свідомості, епілептичні припадки, парестезії, порушення смаку.

Ластінем зазвичай добре переноситься. Побічні ефекти рідко вимагають припинення терапії і зазвичай є помірними і скороминущими; тяжкі побічні ефекти спостерігаються рідко.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Менінгіт.

**Передозування.** В даний час про випадки передозування препарату Ластінем не повідомлялося.

**Особливості застосування.** Є деякі клінічні і лабораторні дані про часткову перехресну алергію при застосуванні Ластінему та інших бета-лактамних антибіотиків, пеніцилінів і цефалоспоринов. Повідомлялося про тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) при використанні більшості антибіотиків групи бета-лактамів.

Перед початком терапії Ластінемом повинен бути зібраний ретельний анамнез на предмет попередніх алергічних реакцій на бета-лактамні антибіотики. Якщо в процесі лікування виникає алергічна реакція, препарат слід відмінити і призначити відповідну терапію.

Псевдомембранозний коліт був описаний як ускладнення при лікуванні практично всіма антибіотиками; його тяжкість може варіювати від легких форм до тяжких і загрозливих життю станів. Тому особам, що мають в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту, особливо коліт,

Ластінем слід призначати з обережністю. Особливо важливо розглядати можливість розвитку псевдомембранозного коліту у випадках, коли на тлі лікування антибіотиками з'являється діарея. Всі можливі варіанти повинні бути розглянуті і в тих випадках, коли первинною причиною пов'язаного з лікуванням антибіотиками коліту є токсини, продуковані *Clostridium difficile*. Необхідно брати до уваги й інші причини.

Побічні ефекти з боку ЦНС в період прийому Ластінему частіше спостерігалися в тих випадках, коли рекомендовані дози, залежні від функції нирок і маси тіла, були перевищені. Такі ж побічні ефекти описувалися зазвичай у пацієнтів з ураженнями ЦНС (травмами головного мозку або випадками в анамнезі) і/або у пацієнтів групи ризику у зв'язку з порушеннями функції нирок, при яких можливе накопичення препарату. Отже, вкрай необхідне суворе дотримання рекомендованого режиму дозування, особливо у подібних хворих. Терапія протисудомними препаратами повинна зберігатися у хворих зі вказівками на напади судом в анамнезі.

Якщо в процесі терапії виникають центральний тремор, міоклонія або судоми, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо вона не була призначена раніше. Якщо симптоми порушення функції ЦНС зберігаються, дози Ластінему необхідно зменшити або препарат слід відмінити.

Хворим, що знаходяться на гемодіалізі, особливо із захворюваннями ЦНС, Ластінем можна призначати тільки в тих випадках, коли передбачувана користь терапії перевищує потенційний ризик посилення ниркової недостатності.

#### *Застосування в педіатрії*

Ластінем можна використовувати для лікування дітей з сепсисом. Тривалість терапії не обмежується, якщо немає підозри на наявність менінгіту.

Недостатньо клінічних даних щодо застосування Ластінему у дітей віком молодше 3 місяців та у дітей з порушенням функції нирок (креатинін сироватки > 2 мг/дл).

Ластінем не рекомендовано призначати педіатричним пацієнтам з інфекціями центральної нервової системи через ризик судомних нападів.

#### *Вагітність і лактація*

Безпека застосування Ластінему при вагітності не вивчена. Тому Ластінем призначають тільки у тому випадку, коли передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи виділяються активні речовини препарату з материнським молоком. При необхідності застосування Ластінему в період лактації слід припинити годування груддю.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Розчин Ластінему хімічно несумісний з сіллю молочної кислоти (лактатом), його не слід готувати на основі розчинників, що містять сіль молочної кислоти. Розчин Ластінему не можна змішувати або додавати до розчинів інших антибіотиків.

**Умови та терміни зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25°C. Термін придатності – 2 роки.

Після розведення розчин для внутрішньовенного введення можна зберігати протягом 4 год при кімнатній температурі (не вище 25°C) або протягом 24 год в холодильнику (при температурі 4°C).

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 1 флакону з порошком у картонній упаковці.

**Виробник.** ВІНУС РЕМЕДІС ЛІМІТЕД.

**Адреса.** 51-52 Індустріальна площа – І Панчула - 134109 (Харіана), Індія.

**Власник реєстраційного посвідчення.** АМЕРІКЕН НОРТОН КОРПОРЕЙШН.

**Адреса.** 1570 Сан-Томас Еквіно Роуд, 18, Сан-Хосе, СА 95130, США.