ЛП-N=(008041)-(РГ-RU) от 10.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Латипенем

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Латипенем.

Международное непатентованное или группировочное наименование: имипенем+[циластатин].

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Состав на 1 флакон

Действующие вещества

Имипенема моногидрат 265 мг в пересчете на имипенем 250 мг

Циластатин натрия 266 мг в пересчете на циластатин 250 мг

Вспомогательное вещество

Натрия гидрокарбонат 10 мг

Описание: порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; карбапенемы.

Код АТХ: J01DH51.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Латипенем состоит из двух компонентов: 1) имипенема, первого представителя нового класса бета-лактамных антибиотиков – тиенамицинов; и 2) циластатина натрия – специфического фермента-ингибитора, тормозящего метаболизм имипенема в почках и значительно увеличивающего концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

Имипенем является ингибитором синтеза клеточной стенки бактерий и обладает бактерицидным действием по отношению к широкому спектру патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных.

Устойчивость имипенема+[циластатина] к расщеплению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его эффективность в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. и *Enterobacter* spp., устойчивых к действию большинства бета-лактамных антибиотиков.

Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности и не угнетает

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

бета-лактамазу бактерий.

Антибактериальный спектр имипенема+[циластатина] охватывает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы.

Спектр противомикробной активности имипенема *in vitro* и *in vivo*, подтвержденный опытом клинического применения:

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* (*Enterococcus faecium* не чувствителен *in vitro*), *Staphylococcus aureus*, включая пенициллиназо-образующие штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, включая пенициллиназообразующие штаммы (метициллинорезистентные *Staphylococcus* spp. нечувствительны к имипенему), *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы B), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes;*

аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa* (имипенем неактивен *in vitro* в отношении *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов комплекса *Burkholderia cepacia*), *Serratia* spp., включая *S. marcescens;*

анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp.;

анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis, Fusobacterium* spp.

К имипенему+[циластатину] чувствительны *in vitro* (клиническая значимость не установлена):

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes, Nocardia* spp., *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus* spp. групп C, G и группы *viridans;*

аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Aeromonas hydrophila, Alcaligenes* spp., *Capnocytophaga* spp., *Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae*, включая пенициллиназообразующие штаммы, *Pasteurella* spp., *Providencia stuartii;*

анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Prevotella bivia, Prevotella disiens, Prevotella melaninogenica, Veillonella* spp.

In vitro действует синергидно с аминогликозидами в отношении некоторых клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокинетика

Всасывание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

После внутривенного (в/в) введения 500 мг имипенема + 500 мг циластатина время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) в плазме – 20 минут для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация (C_{max}) составляет 21–58 мкг/мл для имипенема и 21–55 мкг/мл для циластатина. В течение 4–6 ч после введения препарата концентрация имипенема снижается до 1 мкг/мл и ниже.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 20 % для имипенема и 40 % – для циластатина.

После в/в введения имипенема+[циластатина] в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентраций имипенема в тканях и средах организма человека:

Ткань или среда	**Концентрация имипенема (мкг/мл или мкг/г)**	**Время измерения (ч)**
Стекловидное тело глазного яблока	3,4	3,5
Внутриглазная жидкость	2,99	2,0
Ткань легкого	5,6	1,0
Мокрота	2,1	1,0
Плевральная жидкость	22,0	1,0
Перитонеальная жидкость	23,9	2,0
Желчь	5,3	2,25
Ликвор (без воспаления)	1,0	4,0
Ликвор (при менингите)	2,6	2,0
Секрет предстательной железы	0,2	1,0–1,5
Ткань предстательной железы	5,3	1,0–2,75
Фаллопиевы трубы	13,6	1,0
Эндометрий	11,1	1,0
Миометрий	5,0	1,0
Костная ткань	2,6	1,0
Интерстициальная жидкость	16,4	1,0
Кожа	4,4	1,0
Соединительная ткань	4,4	1,0

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) для каждого из компонентов составляет 1 ч. Примерно 70 % введенной дозы имипенема выводится почками в течение 10 ч. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 ч после внутривенной инфузии препарата. Около 70–80 % циластатина выводится почками в течение 10 ч после в/в введения препарата. При в/в введении препарата каждые 6 ч пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема и циластатина в плазме крови или моче не наблюдали. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ имипенема и циластатина увеличиваются.

Показания к применению

Препарат Латипенем применяется для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, а также для эмпирической терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

инфекционного процесса еще до определения вызвавших его бактериальных возбудителей.

Препарат Латипенем показан для лечения:

- Инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella* spp., *Serratia marcescens;*
- Инфекций мочевыводящих путей (осложненных и неосложненных), вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa;*
- Интраабдоминальных инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis, Fusobacterium* spp.;
- Гинекологических инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы B), *Enterobacter* spp., *Gardnerella vaginalis, Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis;*
- Бактериальной септицемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis, Pseudomonas aeruginosa;*
- Инфекций костей и суставов, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa;*
- Инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Serratia* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis, Fusobacterium* spp.;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

• Инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Повышенная чувствительность к другим карбапенемам. Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на другие бета-лактамные антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин (за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ). Дети до 3-х месяцев. Дети с нарушением функции почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).

С осторожностью

Псевдомембранозный колит. Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта. Пациенты с клиренсом креатинина (КК) <90 мл/мин. Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Пациенты с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследований у беременных женщин не проводилось. Применение при беременности допустимо только в случае, если возможная польза от лечения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Имипенем и циластатин натрия проникают в небольших количествах в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время лечения.

Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в) капельно.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.

В рекомендациях по дозированию имипенема+[циластатина] указано количество имипенема, подлежащего введению. Расчет общей суточной дозы препарата должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько введений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов и функции почек.

Схема дозирования для взрослых пациентов

При выборе дозы препарата для лечения взрослых пациентов следует основываться на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

данных о предполагаемой или подтвержденной чувствительности микроорганизма к имипенему, как показано в Таблице 1. Рекомендации по дозированию препарата основаны на количестве вводимого имипенема; эквивалентное количество циластатина также присутствует в растворе. Данные дозы следует применять у пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин. Необходимо снижение дозы для пациентов с клиренсом креатинина <90 мл/мин, как показано в Таблице 2 (см. *«Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек»*). Рекомендуется, чтобы общая суточная доза препарата не превышала 4 г.

Доза препарата для внутривенных инфузий, равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20–30 минут. Доза 1000 мг должна вводиться внутривенно в течение 40–60 минут. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Латипенем у взрослых пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин.

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	**Доза препарата**
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при стандартном режиме дозирования (S) (EUCAST), или чувствительными (S) (CLSI)	500 мг каждые 6 часов
	ИЛИ
	1000 мг каждые 8 часов
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при увеличенной экспозиции (I) (EUCAST)	1000 мг каждые 6 часов

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина <90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата, как показано в Таблице 2. Сывороточный креатинин должен свидетельствовать об устойчивом состоянии почечной функции. Для расчета клиренса креатинина используйте метод Кокрофта-Голта, описанный ниже:

для мужчин:

$$\frac{(\text{вес в кг}) \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{сывороточный креатинин (мг / 100 мл)}}$$

для женщин: 0,85 × (значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин)

Таблица 2. Режим дозирования препарата Латипенем у взрослых пациентов с нарушением функции почек.

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30
Доза препарата, если предполагается или подтверждено, что инфекция	500 мг каждые	400 мг каждые	300 мг каждые	200 мг каждые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при стандартном режиме дозирования (S) (EUCAST), или чувствительными (S) (CLSI)*,†	6 часов	6 часов	6 часов	6 часов
	ИЛИ			
	1000 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 12 часов
Доза препарата, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при увеличенной экспозиции (I) (EUCAST)*,†	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

* Каждая доза, меньше или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20–30 минут.

† Каждая доза свыше 500 мг должна вводиться внутривенно в течение 40–60 минут. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

У пациентов с клиренсом креатинина, более или равным 15 мл/мин, но менее 30 мл/мин, может быть повышен риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать имипенем+[циластатин] за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование имипенема+[циластатина] у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Схема дозирования для пациентов, находящихся на гемодиализе

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, находящихся на гемодиализе, следует применять приведенные в Таблице 2 (см. *«Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек»*) рекомендации по режиму дозирования для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, но больше или равным 15 мл/мин.

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат должен вводиться пациентам после гемодиализа и через определенные промежутки времени после окончания сеанса гемодиализа. За пациентами, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение; назначение имипенема+[циластатина] пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»).

Пожилые пациенты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Для пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Схема дозирования для детей с 3-х месячного возраста

Для детей рекомендуется следующая схема дозирования:

- Дети с массой тела ≥40 кг должны получать такие же дозы, как и взрослые пациенты.
- Дети старше 3-х месяцев с массой тела менее 40 кг должны получать препарат в дозе 15 мг/кг с 6-часовыми интервалами. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

Имипенем+[циластатин] не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Приготовление раствора для внутривенных инфузий

При приготовлении раствора препарата необходимо применять асептическую технику.

Для приготовления 50 мл раствора для инфузий, содержащего 250 мг имипенема, содержимое флакона должно быть восстановлено путем добавления во флакон 10 мл подходящего растворителя: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 10 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы + 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы + 0,45 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы + 0,225 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы + 0,15 % раствор калия хлорида, 5 % раствор маннитола, 10 % раствор маннитола.

1) Отберите 20 мл растворителя (2 раза по 10 мл) из соответствующей емкости для инфузий.
2) Восстановите содержимое флакона 10 мл растворителя.

Восстановленную суспензию нельзя использовать для внутривенного введения.

3) Флакон, содержащий восстановленную суспензию, необходимо тщательно встряхнуть и перенести полученную суспензию в оставшиеся в емкости для инфузий 30 мл растворителя.
4) Для обеспечения количественного переноса содержимого флакона необходимо снова добавить во флакон 10 мл ранее извлеченного растворителя и тщательно встряхнуть. Повторите перенос полученной суспензии в емкость для инфузий.
5) Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

При необходимости получения раствора, содержащего 500 мг имипенема, используйте совместимый раствор для инфузий объемом 100 мл и 2 флакона с препаратом, поэтапно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

восстанавливая их содержимое, как указано выше, и добавляя в емкость для инфузий, содержащую оставшиеся 80 мл растворителя.

Цвет растворов может варьировать от бесцветного до желтого (изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы имипенема+[циластатина] будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблице 3.

1) Приготовьте 50 мл или 100 мл раствора для инфузий, как указано выше.
2) Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы имипенема+[циластатина], как показано в Таблице 3.

Таблица 3. Приготовление раствора имипенема+[циластатина]. Дозы.

Клиренс креатинина, мл/мин	**Доза имипенема+ [циластатина], мг**	**Объем, удаляемый из приготовленного раствора, мл**	**Объем конечного инфузионного раствора для требуемой дозы, мл**
≥90	500/500	– *	100
От ≥60 до <90	400/400	20 *	80
От ≥30 до <60	300/300	40 *	60
От ≥15 до <30	200/200	10 †	40

***** Объем, удаляемый из 100 мл приготовленного раствора, мл.

† Объем, удаляемый из 50 мл приготовленного раствора, мл.

Инфузионный раствор следует визуально проверить на наличие видимых частиц и изменение окраски. Откажитесь от осуществления инфузии при обнаружении видимых частиц или изменении окраски.

Разрешено одновременное раздельное (например, через отдельные внутривенные катетеры), либо последовательное введение имипенема+[циластатина] с другими антибиотиками (аминогликозидами).

Хранение раствора для внутривенных инфузий после приготовления

Готовый раствор для инфузий, приготовленный с использованием подходящих растворителей, следует применить сразу после приготовления.

Раствор препарата Латипенем для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

Побочное действие

В клинических исследованиях имипенем+[циластатин] внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными нежелательными реакциями, вероятно связанными с применением препарата, были тошнота (2,0 %), диарея (1,8 %), рвота (1,5 %), сыпь (0,9 %), лихорадка (0,5 %), снижение артериального давления (0,4 %), судороги (0,4 %) (см. раздел «Особые указания»), головокружение (0,3 %), зуд (0,3 %),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

крапивница (0,2 %), сонливость (0,2 %). Наиболее частыми местными нежелательными реакциями были флебит/тромбофлебит (3,1 %), боль в месте введения (0,7 %), эритема в месте введения (0,4 %) и уплотнение стенки вен (0,2 %). Также часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения) и частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Инфекции и инвазии: редко – псевдомембранозный колит, кандидоз; очень редко – гастроэнтерит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – эозинофилия; нечасто – панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз; редко – агранулоцитоз; очень редко – гемолитическая анемия, угнетение функции красного ростка костного мозга.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны психики: нечасто – психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – судороги, миоклония, головокружение, сонливость; редко – энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса; очень редко – обострение миастении, головная боль; частота неизвестна – ажитация, дискинезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – снижение слуха; очень редко – вертиго, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: очень редко – цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: часто – тромбофлебит; нечасто – снижение артериального давления; очень редко – «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – одышка, гипервентиляция, боль в горле.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота, тошнота (тошнота и/или рвота при применении имипенема+[циластатина] чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией); редко – окрашивание зубов и/или языка; очень редко – геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

гиперсаливация.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – печеночная недостаточность, гепатит; очень редко – фульминантный гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь (в том числе экзантематозная); нечасто – крапивница, зуд; редко – токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит; очень редко – гипергидроз, изменения структуры кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень редко – полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль имипенема+[циластатина] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – генитальный зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата; очень редко – чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы; нечасто – положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение концентрации сывороточного билирубина, повышение концентрации сывороточного креатинина, повышение концентрации азота мочевины крови.

Дети (старше 3-х месяцев): в клиническом исследовании с участием 178 детей старше 3-х месяцев наблюдавшиеся нежелательные реакции были сопоставимы с нежелательными реакциями, зарегистрированными у взрослых пациентов.

Передозировка

Симптомы: симптомы передозировки соответствуют профилю нежелательных реакций и могут включать судороги, спутанность сознания, тремор, тошноту, рвоту, снижение артериального давления, брадикардию.

Лечение: специальной информации по лечению передозировки нет. В случае

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

передозировки рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин натрия выводятся посредством гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и имипенем+[циластатин], наблюдались генерализованные судороги. Эти препараты не рекомендуется назначать одновременно, за исключением случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Одновременное применение с пробенецидом сопровождается минимальным увеличением плазменной концентрации и периода полувыведения имипенема, в связи с чем одновременное применение имипенема+[циластатина] и пробенецида не рекомендуется.

Имеются описания клинических случаев, показывающих, что при одновременном применении карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия снижается сывороточная концентрация вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные *in vitro* и результаты исследований на животных позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз, в результате которого глюкуронидный метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Имипенем+[циластатин] не следует смешивать в одном шприце или одном инфузионном растворе с другими антимикробными препаратами; при этом разрешено одновременное раздельное (например, через отдельные внутривенные катетеры), либо последовательное введение с другими антибиотиками (аминогликозидами).

Пероральные антикоагулянты. Одновременное применение антибиотиков с варфарином может усиливать его антикоагулянтное действие. Имеются многочисленные сообщения об усилении антикоагулянтного эффекта принимаемых перорально антикоагулянтов, включая варфарин, у пациентов, одновременно принимающих антибактериальные препараты. Риск усиления антикоагулянтного эффекта может зависеть от характера и тяжести инфекции, возраста и общего состояния пациента, поэтому оценить влияние антибактериального препарата на увеличение международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Рекомендуется периодически контролировать МНО в течение и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

антикоагулянтами.

Особые указания

Внутривенный путь введения имипенема+[циластаина] предпочтительно использовать на начальных этапах лечения бактериального сепсиса, эндокардита и других тяжелых или угрожающих жизни инфекций, в том числе инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa,* и в случае значительных физиологических нарушений, например, шока.

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к имипенему+[циластатину] в процессе лечения. Поэтому при лечении инфекций, вызванных синегнойной палочкой, рекомендуется проводить периодические тесты на чувствительность к антибиотику сообразно клинической ситуации.

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности имипенем+[циластатин] рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании региональных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Имеются данные о частичной перекрестной аллергии при применении имипенема+ [циластатина] и других бета-лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Для большинства антибиотиков группы бета-лактамов сообщалось о возможности развития тяжелых реакций (включая анафилаксию). Перед началом лечения имипенемом+[циластатином] следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики; при возникновении аллергической реакции препарат следует отменить и принять соответствующие меры.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая имипенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Увеличение дозы вальпроевой кислоты или дивальпроата натрия может оказаться недостаточным для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты/дивальпроата натрия не рекомендуется. Следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибиотиками других групп

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(не карбапенемов) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия. При необходимости применения имипенема+[циластатина] может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении почти всех антибактериальных препаратов возможно развитие псевдомембранозного колита, который по тяжести может варьировать от легкого до опасного для жизни. В связи с этим пациентам, имеющим в анамнезе воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, в особенности колит, антибиотики следует назначать с осторожностью. Важно рассматривать возможность такого диагноза, как псевдомембранозный колит, у пациентов, поступающих с диареей после применения антибактериальных препаратов. Хотя исследования показывают, что главной причиной «колита, связанного с антибиотиками» является токсин, вырабатываемый *Clostridioides difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения введения препарата и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности имипенема+[циластатина], особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение имипенема+[циластатина] для терапии подобных инфекций возможно в тех случаях, когда патогенный микроорганизм был идентифицирован и были определены показатели его чувствительности, или же существует очень высокая вероятность, что потенциальный патогенный микроорганизм (или группа микроорганизмов) может ответить на соответствующую терапию. Одновременное применение с соответствующим препаратом, обладающим анти-MRSA активностью, может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, в пределах разрешенных показаний для применения имипенема+[циластатина]. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa,* в пределах разрешенных показаний для применения имипенема+[циластатина] (см. раздел «Показания к применению»).

Функция печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Вследствие риска развития печеночной токсичности (повышение активности трансаминаз, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит), при применении препарата следует тщательно контролировать функцию печени. У пациентов с заболеваниями печени следует контролировать состояние функции печени в период применения препарата Латипенем. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система (ЦНС)

Как и в случае других бета-лактамных антибиотиков, при применении имипенема+[циластатина] сообщалось о нежелательных реакциях со стороны ЦНС: миоклония, состояния спутанности сознания и судороги, особенно в тех случаях, когда были превышены дозы, рекомендованные с учетом функции почек и массы тела. Обычно подобные явления отмечались у пациентов с исходно имевшимися поражениями ЦНС (травмами головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата. Для предупреждения нежелательных реакций со стороны ЦНС следует строго придерживаться рекомендуемых доз. У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию. При возникновении тремора, миоклонии или судорог пациентов следует подвергнуть неврологическому обследованию и (по показаниям) назначить противосудорожную терапию, если она еще не была назначена. Если симптомы со стороны ЦНС сохраняются, то следует уменьшить дозу имипенема+[циластатина] или отменить препарат.

Имипенем+[циластатин] не следует вводить внутривенно пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после его инфузии будет проводиться гемодиализ.

Пациентам, которым проводится гемодиализ, применение имипенема+[циластатина] рекомендовано только в случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть, по сути, не содержит натрий.

Применение у детей

Детям старше 3-х месяцев препарат применяется по тем же показаниям, что и взрослым пациентам. Данных по эффективности и безопасности применения имипенема+[циластатина] у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Некоторые нежелательные реакции, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий 250 мг+250 мг.

250 мг+250 мг действующих веществ (в пересчете на имипенем и циластатин соответственно) во флаконы вместимостью 20 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.

10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.

Для стационаров:

- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной;
- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ПАО «Красфарма», Россия, 660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2. Тел.: (391) 204-14-77.

Производитель/Фасовщик (первичная упаковка)/Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/53.

Выпускающий контроль качества

ПАО «Красфарма», Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2/13.