МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 006940-150421
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЦИЛАПЕНЕМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Цилапенем.

Международное непатентованное или группировочное наименование: Имипенем + [Циластатин].

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий.

Состав: *действующие вещества:* имипенема моногидрат (в пересчете на имипенем - 0,250 г) – 0,265 г, циластатин натрия (в пересчете на циластатин - 0,250 г) – 0,266 г; *вспомогательное вещество:* натрия гидрокарбонат – 0,010 г.

Описание: белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик-карбапенем + дегидропептидазы ингибитор.

Код АТХ: J01DH51.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Препарат Цилапенем 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 препарата Цилапенем к расщеплению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его эффективность в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. и *Enterobacler* spp., устойчивых к действию большинства бета-лактамных антибиотиков.

Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности и не угнетает бета-лактамазу бактерий.

125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Антибактериальный спектр препарата Цилапенем охватывает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы. Спектр противомикробной чувствительности имипенема *in vivo* и *in vitro*:

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecalis (*Enterococcus faecium* не чувствителен *in vitro*), *Staphylococcus aureus*, включая пенициллиназообразующие штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, включая пенициллиназообразующие штаммы (метициллин-резистентные стафилококки 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* против *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов *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.

Чувствительные *in vitro* (клиническая эффективность не установлена):

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus spp., *Listeria monocytogenes, Nocardia* spp., *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus* spp. групп C, G и *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 штаммов *Pseudomonas aeruginosa.*

Фармакокинетика. После внутривенного введения раствора Имипенема+[Циластатина] время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме составляет 20 минут для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация (C_{max}) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл для имипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения

125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Имипенема+[Циластатина] в течение 4-6 часов C_{max} имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Период полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час. Связывание с белками плазмы составляет 20% для имипенема и 40% – для циластатина. Примерно 70% введенного внутривенно имипенема выводится почками в течение 10 часов. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 часов после внутривенного введения Имипенема+[Циластатина]. Около 70-80% циластатина выводится почками в течение 10 часов после внутривенного введения препарата.

При внутривенном введении Имипенема+[Циластатина] через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали. При нарушении функции почек T½ имипенема и циластатина увеличиваются.

После внутривенного введения Имипенема+[Циластатина] в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентрации 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 воспалении)	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

Показания к применению

Препарат Цилапенем для внутривенного введения применяется при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами. А также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

125342

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

- Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella* spp., *Serratia marcescens;*
- Инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные), вызванные *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa;*
- Интраабдоминальные инфекции, вызванные *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.;
- Гинекологические инфекции, вызванные *Enterococcus faecalis; Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli; Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Enterobacter* spp., *Gardnerella vaginalis, Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis;*
- Бактериальная септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis; Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis, Pseudomonas aeruginosa;*
- Инфекции костей и суставов, вызванные *Enterococcus faecalis; Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa;*
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *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.;
- Инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы);

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Противопоказания

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

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат Цилапенем следует использовать во время беременности только в том случае, если польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода.

Имипенем обнаруживается в грудном молоке человека. Если применение препарата Цилапенем признается необходимым, то кормление ребенка грудным молоком следует прекратить.

Способ применения и дозы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО!

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

Схема дозирования для взрослых пациентов:

При выборе дозы препарата Цилапенем для лечения взрослых пациентов следует основываться на данных о предполагаемой или подтвержденной чувствительности

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

125342

МИНЗДРАВРОССИИ

микроорганизма к имипенему, как показано в Таблице 1. Рекомендации по дозированию препарата Цилапенем 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 Цилапенем для внутривенных инфузий, меньшая или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20-30 минут. Доза 1000 мг должна вводиться внутривенно в течение 40-60 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Цилапенем для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥ 90 мл/мин.

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	Доза препарата Цилапенем для внутривенных инфузий
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий	500 мг[1] каждые 6 часов ИЛИ 1000 мг[2] каждые 8 часов
Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью	1000 мг[2] каждые 6 часов

1 – что соответствует 2-м флаконам препарата Цилапенем дозировкой 0,25 г + 0,25 г.
2 – что соответствует 4-м флаконам препарата Цилапенем дозировкой 0,25 г + 0,25 г.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек:

У пациентов с клиренсом креатинина ≤ 90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата Цилапенем для внутривенных инфузий, 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:

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

для женщин:

0,85 * (значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин)

Таблица 2. Режим дозирования препарата Цилапенем для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушением функции почек.

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30

125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Доза препарата Цилапенем для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий *,♦	500 мг[1] каждые 6 часов	400 мг каждые 6 часов	300 мг каждые 6 часов	200 мг каждые 6 часов
	ИЛИ			
	1000 мг[2] каждые 8 часов	500 мг[1] каждые 6 часов	500 мг[1] каждые 8 часов	500 мг[1] каждые 12 часов
Доза препарата Цилапенем для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью (см. «Фармакодинамика») *,♦	1000 мг[2] каждые 6 часов	750 мг[3] каждые 8 часов	500 мг[1] каждые 6 часов	500 мг[1] каждые 12 часов

* Каждая доза препарата Цилапенем для внутривенных инфузий, 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 мин. Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

1 – что соответствует 2-м флаконам препарата Цилапенем дозировкой 0,25 г + 0,25 г.
2 – что соответствует 4-м флаконам препарата Цилапенем дозировкой 0,25 г + 0,25 г.
3 – что соответствует 3-м флаконам препарата Цилапенем дозировкой 0,25 г + 0,25 г.

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 препарат Цилапенем для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Цилапенем будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Цилапенем для внутривенных инфузий 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 Цилапенем для внутривенных инфузий 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

125342
РЕГИСТРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ
СОГЛАСОВАНО

тщательное наблюдение; назначение препарата Цилапенем пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел «Особые указания»).

Пожилые пациенты

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. Препарат Цилапенем не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Приготовление раствора препарата Цилапенем для внутривенных инфузий

Препарат Цилапенем для внутривенных инфузий поставляется во флаконе, содержащем одну дозу сухого порошка, который необходимо восстановить и дополнительно разбавить, применяя асептическую технику, для получения раствора для инфузионного введения.

Содержимое каждого флакона необходимо перенести в 50 мл соответствующего инфузионного раствора.

Для приготовления раствора для инфузий содержимое флакона на первом этапе должно быть восстановлено путем добавления во флакон 10 мл подходящего растворителя.

Список подходящих растворителей – следующий:

– 0,9% раствор натрия хлорида для инъекции;
– 5% раствор декстрозы для инъекций;
– 5% раствор декстрозы для инъекций + 0,45% раствор натрия хлорида для инъекций;
– 5% раствор декстрозы для инъекций + 0,225% раствор натрия хлорида для инъекций.

Порядок приготовления раствора препарата Цилапенем:

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.

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ
125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОБЛЮДЕНО

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 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.

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

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Цилапенем для внутривенных инфузий 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 препарата Цилапенем, как показано в Таблице 3.

Лекарственные препараты для парентерального применения следует визуально проверять на наличие видимых частиц и изменение окраски во всех случаях, когда раствор и емкость позволяют это осуществить. Откажитесь от осуществления инфузии при обнаружении видимых частиц или изменении окраски.

Таблица 3. Приготовление препарата Цилапенем для внутривенных инфузий. Дозы.

Клиренс креатинина, мл/мин	**Доза препарата Цилапенем (имипенем/циластатин), мг**	**Объем, удаляемый из приготовленного раствора, мл**	**Объем конечного инфузионного раствора для требуемой дозы, мл**
≥90	500/500[1]	-	100
От ≥60 до <90	400/400[1]	20	80
От ≥30 до <60	300/300[1]	40	60
От ≥15 до <30	200/200[2]	10	50

1 – следует использовать 2 флакона препарата Цилапенем дозировкой 0,25 г + 0,25 г.
2 – следует использовать 1 флакон препарата Цилапенем дозировкой 0,25 г + 0,25 г.

Хранение раствора препарата Цилапенем для внутривенных инфузий после восстановления

Препарат Цилапенем, порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. «Приготовление раствора препарата Цилапенем для внутривенных

125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

инфузий»). Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 4 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 24 часов при хранении в холодильнике (5 °С). Раствор препарата Цилапенем для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

В Таблице 4 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Цилапенем, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

Таблица 4.

Растворитель	**Срок стабильности препарата**	
	Комнатная температура (25 °С)	**Холодильник (4 °С)**
0,9% раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы для инъекций	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы + 0,45% раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы + 0,225% раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа

Побочное действие

В клинических исследованиях Имипенем+[Циластатин] внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными побочными эффектами, 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%), крапивница (0,2%), сонливость (0,2%). Наиболее частыми местными побочными эффектами были флебит/тромбофлебит (3,1%), боль в месте введения (0,7%), эритема в месте введения (0,4%) и рубцевание стенки вен (0,2%). Также часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Ниже перечислены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения.

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000), очень редкие (<1/10000), частота неизвестна.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редкие: псевдомембранозный колит, кандидоз.

Очень редкие: гастроэнтерит.

125342

для регистрации

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Со стороны крови и лимфатической системы

Частые: эозинофилия.

Нечастые: панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Редкие: агранулоцитоз.

Очень редкие: гемолитическая анемия, угнетение функции красного ростка костного мозга.

Со стороны иммунной системы

Редкие: анафилактические реакции.

Со стороны психики

Нечастые: психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания.

Со стороны нервной системы

Нечастые: судороги, миоклония, головокружение, сонливость.

Редкие: энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса.

Очень редкие: обострение миастении, головная боль.

Частота неизвестна: ажитация, дискинезия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редкие: снижение слуха.

Очень редкие: вертиго, звон в ушах.

Со стороны сердца

Очень редкие: цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов

Частые: тромбофлебит.

Нечастые: снижение артериального давления.

Очень редкие: «приливы».

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редкие: одышка, гипервентиляция, боль в горле.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: диарея, рвота, тошнота. Тошнота и/или рвота при применении Имипенема+[Циластатина] чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией.

Редкие: окрашивание зубов и/или языка.

Очень редкие: геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Редкие: печеночная недостаточность, гепатит.

Очень редкие: фульминантный гепатит.

125342

Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты» г. Минск
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: сыпь (в том числе экзантематозная).

Нечастые: крапивница, зуд.

Редкие: токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит.

Очень редкие: гипергидроз, изменения структуры кожи.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редкие: полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Редкие: 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.

Со стороны половых органов и молочной железы

Очень редкие: генитальный зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введении

Нечастые: лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата.

Очень редкие: чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

Лабораторные показатели

Частые: повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы.

Нечастые: 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 побочные эффекты были сопоставимы с побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых пациентов.

Передозировка

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

125342
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Специальной информации по лечению передозировки препарата Цилапенем нет. Имипенем и циластатин натрия выводится при проведении 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 нельзя назначать одновременно, за исключением тех 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 пробенецида и Имипенема+[Циластатина] не рекомендуется.

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. 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»).

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 может варьироваться в зависимости от инфекционного агента, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние антибиотиков на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Рекомендуется периодически контролировать значение МНО в течение и непосредственно после одновременного применения антибиотиков с пероральными антикоагулянтами.

Имипенем+[Циластатин] не следует смешивать с другими антибиотиками, при этом разрешено одновременное – изолированное – введение с другими антибиотиками (например, аминогликозидами).

125342

ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Особые указания

Внутривенный путь введения Имипенема+[Циластатин] 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.

Каждый флакон препарата Цилапенем 0,25 г + 0,25 г содержит около 19 мг (~0,8 ммоль) натрия.

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

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности Имипенема+[Циластатин] в клинической практике препарат следует использовать только 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+[Циластатин] 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+ [Циластатин] следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на Имипенем+ [Циластатин] его 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

125342

МИНЗДРАВРОССИИ

взаимодействия. Одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты/дивальпроата натрия не рекомендуется. Следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемов) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия. При необходимости применения Имипенема+[Циластатин] 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 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 *Clostridium difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения введения препарата и проведения специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности Имипенема+[Циластатин], особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к Имипенему+[Циластатин] отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение Имипенема+[Циластатин] не подходит для терапии подобных инфекций, за исключением тех случаев, 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 (метициллин-резистентный золотистый стафилококк), в пределах разрешенных показаний для применения препарата. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата (см. раздел «Показания к применению»).

125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Функция печени

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 Цилапенем. Коррекция дозы не требуется.

Центральная нервная система

Как и в случае применения других бета-лактамных антибиотиков, имелись сообщения о побочных реакциях со стороны центральной нервной системы (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 поражением ЦНС (травмами головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата. В связи с этим, в особенности у подобных пациентов, крайне необходимо строго придерживаться рекомендуемых доз (см. раздел «Способ применения и дозы») У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию.

При возникновении тремора, миоклонии или судорог, пациентов следует направить на неврологическое обследование и назначить противосудорожную терапию, если она еще не была начата. Если симптомы со стороны ЦНС сохраняются, то следует уменьшить дозу препарата Цилапенем или отменить препарат.

Цилапенем не следует применять у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ. Применение препарата Цилапенем у пациентов, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

Применение у детей

У детей старше 3-х месяцев препарат применяется по тем же показаниям, что и у взрослых пациентов.

Данных по эффективности и безопасности применения Имипенема+[Циластатин] для в/в введения 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.

Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Некоторые побочные эффекты, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

125342

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 006940-150421
СОГЛАСОВАНО

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий 0,25 г + 0,25 г.

По 0,25 г имипенема и 0,25 г циластатина во флаконы стеклянные из нейтрального стекла или марки ХТ-1 вместимостью 100 мл, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 12 флаконов с равным количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Условия хранения

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

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220-37-16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Адрес места производства:

Республика Беларусь,

231286 Гродненская область, г. Лида, ул. Качана, 19/8.

Заместитель генерального директора по инновационному развитию
РУП «Белмедпрепараты» С.И. Марченко

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ИНЛАНДСКОЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1

125342