ЛП-№(003403)-(РГ-RU) от 12.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бактопенем, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

Бактопенем, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: имипенем + [циластатин]

Бактопенем, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 250 мг имипенема (в виде моногидрата) и 250 мг циластатина (в виде натриевой соли).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Бактопенем, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 500 мг имипенема (в виде моногидрата) и 500 мг циластатина (в виде натриевой соли).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Бактопенем, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Бактопенем, 500 мг + 500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Бактопенем показан к применению у взрослых и детей старше 3 месяцев для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей:

- Инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter spp.*,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Режим дозирования

Взрослые

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек

При выборе дозы препарата Бактопенем для лечения взрослых пациентов следует основываться на данных о предполагаемой или подтвержденной чувствительности микроорганизма к имипенему, как показано в Таблице 1. Рекомендации по дозированию препарата Бактопенем 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. ниже *«Пациенты с нарушением функции почек»).* Рекомендуется, чтобы общая суточная доза препарата не превышала 4 г.

Доза препарата Бактопенем для внутривенных инфузий, 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 Бактопенем для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥ 90 мл/мин.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Взрослые пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина ≤ 90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата Бактопенем 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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

для женщин:

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

Таблица 2. Режим дозирования препарата Бактопенем 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
Доза препарата Бактопенем для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий*,†	500 мг каждые 6 часов	400 мг каждые 6 часов	300 мг каждые 6 часов	200 мг каждые 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 Бактопенем для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью (см. раздел 5.1) *,†	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

* Каждая доза препарата Бактопенем 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.

У пациентов с клиренсом креатинина более или равным 15 мл/мин, но менее 30 мл/мин может быть повышен риск развития судорог (см. раздел 4.4). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать препарат Бактопенем для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Бактопенем будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Бактопенем для внутривенных инфузий у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим препарат Бактопенем 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 тщательное наблюдение; назначение препарата Бактопенем пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Бактопенем у детей в возрасте до 3 месяцев и у детей с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) на данный момент не установлены.

Дети в возрасте старше 3 месяцев

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

Способ применения

Внутривенно (в/в), капельно. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.

В рекомендациях по дозировке препарата Бактопенем указано количество имипенема, подлежащего введению.

Расчет общей суточной дозы препарата Бактопенем 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.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузии лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к карбапенемам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Внутривенный путь введения препарата Бактопенем 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 препарату Бактопенем 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 препарата Бактопенем 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+[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 препаратом Бактопенем следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

аллергической реакции на препарат Бактопенем 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 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 (не карбапенемами) у пациентов, получающих противосудорожную терапию вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия. При необходимости применения препарата Бактопенем может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии (см. раздел 4.5).

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 терапии препаратом Бактопенем и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности препарата Бактопенем, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату Бактопенем отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Бактопенем не подходит для терапии подобных инфекций, за исключением тех случаев, когда патогенный микроорганизм был идентифицирован и были определены показатели его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 препарата Бактопенем. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Бактопенем (см. раздел 4.1).

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 Бактопенем. Коррекции 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 4.2). 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 Бактопенем или отменить препарат.

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

Вспомогательные вещества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Бактопенем, 250 мг + 250 мг, содержит 0,8 ммоль (или 18,7 мг) натрия в одном флаконе. Препарат Бактопенем, 500 мг + 500 мг, содержит 1,6 ммоль (или 37,5 мг) натрия в одном флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 4.4.).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения препарата при беременности не изучена. Поэтому препарат Бактопенем применяют только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Имипенем обнаруживается в грудном молоке человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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 4.4), 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 уплотнение стенки вен (0,2%). Также

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, классифицированные по частоте: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Частота	
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
Психические нарушения	
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
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
Желудочно-кишечные нарушения	
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, 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	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 нарушения и реакции 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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В клиническом исследовании с участием 178 детей старше 3-месяцев наблюдавшиеся побочные эффекты были сопоставимы с побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: 0800-800-26-26, +996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специальной информации по лечению передозировки нет. В случае передозировки рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин натрия выводятся посредством гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DH51

Механизм действия

Имипенем+[циластатин] 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.

Фармакодинамические эффекты

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 бета-лактамазу бактерий.

Антибактериальный спектр имипенема+[циластатина] 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 нечувствительные к имипенему);

Streptococcus agalactiae (стрептококки группы B);

Streptococcus pneumoniae;

Streptococcus pyogenes.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter spp.;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 комплекса *Burkholderia cepacia*);

Serratia spp., включая *Serratia 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.;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.*

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутривенного (в/в) введения 250 мг имипенема + 250 мг циластатина и 500 мг имипенема + 500 мг циластатина время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме – 20 мин 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.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) для каждого из компонентов составляет 1 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 20% для имипенема и 40% - для циластатина. При в/в введении препарата через каждые 6 ч пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали.

После в/в введения имипенем+циластатин 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	4,4	1,0
Плевральная жидкость	22,0	1,0
Перитонеальная жидкость	23,9	2,0
Желчь	5,3	2,25

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Элиминация

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 нарушении функции почек $T_{1/2}$ имипенема и циластатина увеличиваются.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата

Препарат Бактопенем, порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. раздел 6.6). Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 4 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 24 часов при хранении в холодильнике (4 °C). Раствор препарата Бактопенем для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В Таблице 5 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Бактопенем, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

Таблица 5.

Растворитель	Срок стабильности препарата	
	Комнатная температура (25 °C)	Холодильник (4 °C)
0,9% раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы для инъекций	4 часа	24 часа
10% растворы декстрозы для инъекций	4 часа	24 часа
5% раствор декстрозы + 0,9% раствор натрия хлорида 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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 250 мг + 250 мг; 500 мг + 500 мг препарата (в пересчете на имипенем и циластатин соответственно) в стеклянные флаконы типа I вместимостью от 10 до 30 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками. На каждый флакон наклеивают этикетку.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в коробку с перегородками из картона. На коробку наклеивают этикетку. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

По 10, 25, 50 флаконов с препаратом и равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку с перегородками из картона (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для внутривенных инфузий

Препарат Бактопенем 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.

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

Для приготовления раствора для инфузий используют следующие растворители: 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций, 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,9 % раствор натрия хлорида 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.

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 80 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.

Концентрация имипенема в готовом растворе для инфузии составляет 2,5 мг/мл или 5 мг/мл (в зависимости от выбранной дозы: 250 или 500 мг соответственно).

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

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Бактопенем для внутривенных инфузий будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблицах 6

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

и 7.

1) Приготовьте 100 мл раствора для инфузий, как указано выше.

2) Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы препарата Бактопенем, как показано в Таблицах 6 и 7.

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 6. Приготовление препарата Бактопенем для внутривенных инфузий. Дозы*.

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Бактопенем (имипенем/ циластатин), мг	Объем, удаляемый из приготовленного раствора, мл	Объем конечного инфузионного раствора для требуемой дозы, мл
≥ 90	500/500	-	200
От ≥ 60 до <90	400/400	40	160
От ≥ 30 до <60	300/300	80	120
От ≥ 15 до <30	200/200	20	80

*Для дозировки 250 мг + 250 мг (имипенем+циластатин)

Таблица 7. Приготовление препарата Бактопенем для внутривенных инфузий. Дозы**.

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Бактопенем (имипенем/ циластатин), 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	60	40

**Для дозировки 500 мг + 500 мг (имипенем+циластатин)

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

Нет особых требований к утилизации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19910
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г.Иркутск, ул.Красногвардейская, д. 23, офис 3

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

Адрес: 720010, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Уметалиева, 27

Моб. тел. (24 часа): +996-559-552-566

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бактопенем доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.