ЛП-N=(005510)-(РГ-RU) от 20.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, 250 мг+250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, 500 мг+500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: имипенем+[циластатин].

Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, 250 мг+250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

1 флакон содержит 250 мг имипенема (в виде имипенема моногидрата) и 250 мг циластатина (в виде циластатина натрия).

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

Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, 500 мг+500 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий

1 флакон содержит 500 мг имипенема (в виде имипенема моногидрата) и 500 мг циластатина (в виде циластатина натрия).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 ещё до определения его бактериальных возбудителей.

Препарат Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ показан для лечения:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 vidgaris, 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

Режим дозирования

Взрослые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек

Расчет общей суточной дозы препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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.

При выборе дозы Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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, как показано в Таблице 2. («Режим дозирования Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нарушением функции почек»).

Рекомендуется, чтобы общая суточная доза препарата не превышала 4 г.

Доза Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥ 90 мл/минПредполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	Доза препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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:

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

для женщин:

$$\frac{0{,}85 \times (\text{вес в кг}) \times (140 - \text{возраст в годах})}{72 \times \text{сывороточный креатинин } (\frac{\text{мг}}{100\ \text{мл}})}$$

Таблица 2. Режим дозирования Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий *º	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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью*º (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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20-30 минут.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

º 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 4.4). Пациенты с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин не должны получать препарат Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 часов после инфузии препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ будет проводиться гемодиализ (см. раздел 4.4). Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Имипенем+Циластатин–ЛЕКСВМ 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 («Режим дозирования Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий взрослым пациентам 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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 3 месяцев на данный момент не установлены.

Безопасность и эффективность у детей с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин более 177 мкмоль/л) на данный момент не установлены.

Препарат Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Способ применения

Внутривенно капельно.

Лекарственная форма для внутривенного применения не должна вводиться внутримышечно.

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

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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+[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 препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ в клинической практике препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмами. При наличии информации об

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

возможность прекращения введения препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 соответствующими препаратами, обладающими анти-MRSA активностью, может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной MRSA, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ (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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ. 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ или отменить препарат.

Препарат Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ не следует принимать пациентам с клиренсом креатинина (КК) < 15 мл/мин/1,73 м^2 за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ будет проводиться гемодиализ.

Применение препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

Содержание натрия

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Каждый флакон препарата Имипенем+Циластатин–ЛЕКСВМ:

250 мг+250 мг содержит 18,75 мг (0,8 ммоль) натрия,

500 мг+500 мг содержит 37,5 мг (1,6 ммоль) 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 препарата имипенема+[циластатина] 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

При одновременном применении препарата Имипенем+Циластатин–ЛЕКСВМ с ганцикловиром повышается риск развития генерализованных судорог. 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 препарата Имипенем+Циластатин–ЛЕКСВМ и пробенецида не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Имеются описания клинических случаев, показывающие, 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 снизиться 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 глюкуроновый метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

Препарат Имипенем+Циластатин–ЛЕКСВМ 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 антикоагулянтами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение при беременности допустимо только в случае, если возможная польза от лечения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Препарат Имипенем+Циластатин–ЛЕКСВМ проникает в небольших количествах в грудное молоко, поэтому следует прекратить грудное вскармливание на время лечения препаратом.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 %), причем, тошнота и/или рвота при применении препарата чаще наблюдалась у пациентов с гранулоцитопенией; 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 в месте введения (0,2 %). Также 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 (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000),очень редко (≥ 1/100000 , но < 1/10000), частота неизвестна.

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100, но < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000, но < 1/100	Редко ≥ 1/10000, но < 1/1000	Очень редко ≥ 1/100000, но < 1/10000	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии			псевдомембранозный колит, кандидоз	гастроэнтерит	
Нарушения со стороны крови и лимфатиче	эозинофилия	панцитопния, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопе	агранулоцитоз	гемолитическая анемия, угнетение функции красного	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ской системы		ния, тромбоцитоз		ростка костного мозга	
Нарушения со стороны иммунной системы			анафилакти-ческие реакции		
Психиче-ские нарушения		психические нарушения, включая галлюцинаци и состояния спутанности сознания			
Нарушения со стороны нервной системы		судороги, миоклония, головокруже-ние, сонливость	энцефалопа-тия, парестезия, тремор, извращение вкуса	обострение миастении, головная боль	ажитация, дискинезия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			снижение слуха	вертиго, звон в ушах	
Нарушения со стороны сердца				цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения	
Нарушения со стороны сосудов	флебит, тромбо-флебит	снижение артериального давления		«приливы»	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				одышка, гипервентиляция, боль в горле	
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, тошнота		окрашивание зубов и/или языка	геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			печеночная недостаточность, гепатит	фульминантный гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь (в том числе, экзантема тозная)	крапивница, зуд	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический	гипергидроз, изменения структуры кожи	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

			отек, мульти-формная эритема, эксфолиа-тивный дерматит		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соедини-тельной ткани				полиартрал-гия, боль в грудном отделе позвоночника	
Нарушения со стороны почек и мочевыво-дящих путей			острая почечная недостаточ-ность, олигурия/ анурия, полиурия, изменение цвета мочи		
Нарушения со стороны репродук-тивной системы и молочных желез				генитальный зуд	
Общие нарушения и реакции в месте введения		лихорадка, боль и уплотнение стенки вен в месте		чувство дискомфорта в груди, астения/ слабость	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		введения препарата, эритема в месте введения препарата			
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности сывороточных трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы	положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение концентрации: сывороточного билирубина, сывороточного креатинина, азота мочевины крови			

Дети (старше 3-х месяцев)

В клинических исследованиях с участием 178 детей старше 3-х 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

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 препарата нет. В случае передозировки препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии, включающей мониторинг основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Препарат выводится посредством гемодиализа, однако эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01DH51

Механизм действия

Препарат Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных.

Фармакодинамические эффекты

Устойчивость препарата 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 препарата 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.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 раствора Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ в дозе 500 мг+500 мг время достижения максимальной концентрации (T_{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. В течение 4-6 часов после введения препарата C_{max} имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Распределение

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

После в/в введения Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ 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 (час)
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
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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.

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.

Приготовленный раствор

Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, порошок для приготовления раствора для инфузий, поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. «Приготовление раствора препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных 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 °C). Раствор препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 5.

Растворитель	Срок стабильности препарата	
	Комнатная температура (25 °С)	Холодильник (2-8 °С)
0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,45 % раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,225 % раствор натрия хлорида для инъекций	4 часа	24 часа

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 ºС в оригинальной упаковке (флакон в пачке/коробе) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг + 250 мг или 500 мг + 500 мг действующих веществ помещают во флаконы из бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми бромбутилкаучуковыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными (алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышками).

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом и листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Для стационаров:

50 флаконов с препаратом и листком-вкладышем помещают в короб картонный.

На короб наклеивают этикетку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Приготовление раствора препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий

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.

Восстановленный раствор: прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета (изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблицах 6 и 7.

1) Приготовьте 50 мл или 100 мл раствора для инфузий, как указано выше.

2) Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, 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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий. Дозы *:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, 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 Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ для внутривенных инфузий. Дозы **:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ, 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–ЛЕКСВМ с другими антибиотиками (аминогликозидами).

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия.

ООО «ПРОТЕК-СВМ», 115201, г. Москва, Каширское ш. д. 22, корп. 4, стр. 7.

Тел. 8(495)-231-28-61 (доб. 28-11)

e-mail: info@protek-svm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия.

ООО «Рузфарма», 143132, Московская область, Рузский район, г. п. Тучково, ул. Комсомольская, д.12, стр. 1. Тел. +7 (495) 797-11-52

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.05.2024 № 9624
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

e-mail: info@ruzpharma.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Имипенем+Циластатин-ЛЕКСВМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/