ЛП-№(006215)-(РГ-RU) от 15.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: имипенем+[циластатин].

Каждый флакон содержит 500,0 мг имипенема (в виде моногидрата) и 500 мг циластатина (в виде натриевой соли). Стерильная смесь имипенема, циластатина и натрия гидрокарбоната.

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.

Порошок от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Имипенем + Циластатин для в/в введения применяется при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей.

Препарат Имипенем + Циластатин для в/в введения показан для лечения:

– Инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы), *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella* spp., *Serratia marcescens;*

– Инфекций мочевыводящих путей (осложненных и неосложненных), вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Расчет общей суточной дозы препарата Имипенем+Циластатин должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько применений в равных дозах с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов и функции почек.

Взрослые

Схема дозирования для взрослых пациентов:

При выборе дозы препарата Имипенем+Циластатин 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 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 Имипенем+Циластатин 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 Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина ≤90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата Имипенем+Циластатин 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:

(вес в кг) ∗(140 – возраст в годах)

_____

(72∗сывороточный креатинин (мг / 100 мл)

для женщин:

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

Таблица 2. Режим дозирования препарата Имипенем+Циластатин 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 для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при стандартном режиме дозирования (S) (EUCAST), или чувствительными (S) (CLSI)*,†	500 мг каждые 6 часов	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Доза препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при увеличенной экспозиции (I) (EUCAST)*,†	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

* Каждая доза препарата Имипенем+Циластатин 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 Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имипенем+Циластатин будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Гемодиализ

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 Имипенем+Циластатин 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 Имипенем+Циластатин 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 нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дети

Схема дозирования у детей с 3-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 Имипенем+Циластатин 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.

Препарат Имипенем+Циластатин вводят путем внутривенной инфузии. Доза препарата, равная 500 мг, должна вводиться в течение 20–30 минут; доза, равная 1000 мг – в течение 40–60 минут.

Пациентам, у которых во время инфузии появляется тошнота, следует замедлить скорость введения препарата.

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

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к другим карбапенемам; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые другие бета- лактамные антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

– Дети до 3 месяцев.

– Дети с нарушением функции 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 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

– Псевдомембранозный колит.

– Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– Пациенты с клиренсом креатинина (КК) <90 мл/мин.

– Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

– Заболевания центральной нервной системы.

Внутривенный путь введения препарата Имипенем+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.

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к препарату Имипенем+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 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 препарата имипенем+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 следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

последствий 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 препарата Имипенем+Циластатин 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 *Clostridioides difficile*, следует принимать во внимание и другие возможные причины. При подозрении или подтверждении диагноза псевдомембранозного колита необходимо рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Имипенем+Циластатин 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, особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату Имипенем+Циластатин отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение препарата Имипенем+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, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Имипенем+Циластатин. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата Имипенем+Циластатин (см. раздел 4.1.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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. 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 Имипенем+Циластатин или отменить препарат.

Препарат Имипенем+Циластатин не следует принимать пациентам с клиренсом креатинина <15 мл/мин за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата Имипенем+Циластатин будет проводиться гемодиализ. Применение препарата Имипенем+Циластатин пациентам, 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 препарата Имипенем+Циластатин для в/в введения у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

<u>Вспомогательные вещества</u>

Данный препарат содержит 1,6 ммоль (37,6 мг) натрия на дозу. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и препарат 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 препарата Имипенем+Циластатин 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.

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.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат Имипенем+Циластатин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

следует использовать во время беременности только в том случае, если польза от лечения для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Лактация

И имипенем, и циластатин проникают в небольших количествах в грудное молоко, поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания во 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 приемом препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средства и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 рубцевание стенки вен (0,2%). Также часто сообщалось о повышении активности сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Резюме нежелательных реакций

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

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы 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 (<1/10000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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, подавление функции костного мозга.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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, тошнота, рвота (тошнота и/или рвота, связанные с приемом препарата, наблюдаются чаще 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 т. ч., экзантематозная), нечасто – крапивница, зуд; редко – токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит; очень редко – гипергидроз, изменение структуры кожи.

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

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы: 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 в крови.

Дети

Побочные эффекты у детей старше 3-х месяцев были сопоставимы с побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Адрес: 109012, 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

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

Лечение

Специальной информации по лечению передозировки препарата Имипенем+Циластатин нет. Имипенем-циластатин натрия выводятся при проведении гемодиализа, однако, эффективность данной процедуры при передозировке препарата неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Код АТХ: J01DH51

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат 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. 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 (метициллинрезистентные 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* в отношении *Stenotrophomonas* [ранее *Xanthomonas*, ранее *Pseudomonas*] *maltophilia* и некоторых штаммов комплекса *Burkholderia cepacia*), *Serratia spp.*, включая *S. marcescens*).

Анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Bifidobacterium spp., *Clostridium* spp. *Eubacterium* spp. *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После в/в введения раствора препарата Имипенем+Циластатин время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови 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 препарата Имипенем+Циластатин в течение 4–6 часов C_{max} имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Распределение

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

При в/в введении препарата через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали.

После в/в введения препарата 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 изменения (ч)**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Элиминация

Период полувыведения для каждого из компонентов составляет 1 час. Примерно 70% введенного в/в имипенема выводится почками в течение 10 часов. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 часов после в/в введения препарата. Около 70–80% циластатина выводится почками в течение 10 часов 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата:
Препарат Имипенем+Циластатин, порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. «Приготовление раствора препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий»). Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 2 часов при хранении при комнатной температуре. Раствор препарата Имипенем+Циластатин для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

В таблице 3 представлены данные по срокам использования инфузионного раствора препарата Имипенем+Циластатин, приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре.

Таблица 3. Стабильность инфузионного раствора препарата Имипенем+Циластатин после восстановления

Растворитель	**Срок стабильности препарата при комнатной температуре (25 °C)**
0,9 % раствор натрия хлорида	2 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций	2 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций+0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций+0,45 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 часа
5 % раствор декстрозы для инъекций +0,225 % раствор натрия хлорида для инъекций	2 часа

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг+500 мг.

Количество препарата, соответствующее 500 мг имипенема и 500 мг циластатина, во флаконы из стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными типа "FLIP OFF".

На каждый флакон наклеивают этикетку.

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

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 для внутривенных инфузий

Препарат Имипенем+Циластатин 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.

Список подходящих растворителей – следующий:

— 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы препарата Имипенм+Циластатин для внутривенных инфузий будет зависеть от клиренса креатинина, как показано в Таблице 3.

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

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

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза препарата Имипенем+Циластатин (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

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 11.07.2024 № 14092
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Казахстан

Акционерное общество «Химфарм» (АО «Химфарм»)

Адрес: 160019, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Телефон: +7 (7252) 561342

Электронная почта: infomed@santo.kz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская обл., г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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