ЛП-№(002200)-(РГ-RU) от 30.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)



# 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 мг имипенема (в виде моногидрата) и 500 мг циластатина (в виде натриевой соли).

Примечание. Субстанция представляет собой готовую смесь действующих веществ имипенема моногидрата, циластатина натрия и вспомогательного вещества натрия гидрокарбоната в соотношении около 49:49:2.

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 показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3-х месяцев.

Препарат Имипенем + Циластатин 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 показан для лечения:

– инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие 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* (пенициллиназопродуцирующие штаммы),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


*Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa;*

– интраабдоминальных инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие 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* (пенициллиназопродуцирующие 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* (пенициллиназопродуцирующие 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* (пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis, Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa;*

– инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (пенициллиназопродуцирующие 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* (пенициллиназопродуцирующие штаммы).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования

*Взрослые*

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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. *«Пациенты 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 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.

*Пациенты 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:

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

для женщин:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


**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 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 Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью (см. «Фармакодинамика»)*+ | 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.

*Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, находящихся на гемодиализе, следует применять приведенные в Таблице 2 (см. *«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 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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 нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Дети

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.

Способ применения

Внутривенно (в/в) капельно.

Лекарственная форма для внутривенного применения не должна вводиться внутримышечно!

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

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

**4.3. Противопоказания**

– Гиперчувствительность к карбапенемам; тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любые другие бета-лактамные антибиотики (например, пенициллины или цефалоспорины).

– Дети до 3 месяцев.

– Дети с нарушением функции почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


– 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, имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта.

– Пациенты с клиренсом креатинина < 90 мл/мин.

– Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

– Пациенты с заболеваниями 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.

Препарат Имипенем + Циластатин содержит 37,5 мг натрия (1,6 мэкв).

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 + Циластатин и других бета-лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Для большинства антибиотиков группы бета-лактамов сообщалось о возможности развития тяжелых реакций (включая анафилаксию). Перед началом лечения препаратом Имипенем + Циластатин следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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 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 *Clostridium 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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.).

*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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

Содержание натрия

| Доза | 200 мг | 300 мг | 400 мг | 500 мг | 750 мг | 1000 мг |
|---|---|---|---|---|---|---|
| мг | 15,02 мг | 22,53 мг | 30,05 мг | 37,56 мг | 56,34 мг | 75,12 мг |
| ммоль | 0,65 ммоль | 0,98 ммоль | 1,31 ммоль | 1,63 ммоль | 2,45 ммоль | 3,27 ммоль |

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 препарата Имипенем + Циластатин 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 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 и пробенецида не рекомендуется.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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

*Пероральные антикоагулянты*

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

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Беременность

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

Лактация

Имипенем и циластатин натрия проникают 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 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 %), 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 %),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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

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

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

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редкие – анафилактические реакции.

*Психические нарушения:* нечастые – психические нарушения, включая галлюцинации и состояния спутанности сознания.

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

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:* редкие – снижение слуха; очень редкие – вертиго, звон в ушах.

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

*Нарушения со стороны сосудов:* частые – тромбофлебит; нечастые – снижение артериального давления; очень редкие – «приливы».

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

*Желудочно-кишечные нарушения:* частые – диарея, рвота, тошнота (тошнота и/или рвота при применении имипенема+[циластатин] чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией); редкие – окрашивание зубов и/или языка; очень редкие – геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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

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

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

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* редкие – острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль имипенема+[циластатин] 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 редкие – генитальный зуд.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* нечастые – лихорадка, боль и уплотнение в месте введения препарата, эритема в месте введения препарата; очень редкие – чувство дискомфорта в груди, астения/слабость.

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

Дети

В клиническом исследовании с участием 178 детей старше 3-х месяцев наблюдавшиеся нежелательные реакции были сопоставимы с нежелательными реакциями, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Рекомендуется отмена препарата, назначение симптоматической и поддерживающей терапии. Имипенем и циластатин натрия выводятся 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 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 Имипенем + Циластатин к расщеплению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его эффективность в отношении многих микроорганизмов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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 Имипенем + Циластатин 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


*Peptostreptococcus* spp.

*Propionibacterium* spp.

***Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:***

*Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*

*Fusobacterium* spp.

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

***Аэробные грамположительные микроорганизмы:***

*Bacillus* spp.

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia* spp.

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus* spp. групп C, G и Viridans

***Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:***

*Aeromonas hydrophila*

*Alcaligenes* spp.

*Capnocytophaga* spp.

*Haemophilus ducreyi*

*Neisseria gonorrhoeae,* включая пенициллиназообразующие штаммы

*Pasteurella* spp.

*Providencia stuartii*

***Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:***

*Prevotella bivia*

*Prevotella disiens*

*Prevotella melaninogenica*

*Veillonella* spp.

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

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Абсорбция

После внутривенного (в/в) введения 500 мг имипенема + 500 мг циластатина время достижения максимальной концентрации ($T_{Cmax}$) 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.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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

При в/в введении препарата каждые 6 ч пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема и циластатина в плазме крови или моче не наблюдали. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ имипенема и циластатина увеличиваются.

После в/в введения имипенема + 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 |
| 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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


## 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

2 года.

Приготовленный раствор

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 4 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 24 часов при хранении в холодильнике (5 °C). Раствор препарата Имипенем + Циластатин для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

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

**Таблица 4.**

| **Растворитель** | **Срок стабильности препарата** | |
|---|---|---|
| | **Комнатная температура (25 °C)** | **Холодильник (5 °C)** |
| 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 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


| | | |
|---|---|---|
| 5 % раствор декстрозы для инъекций + 0,225 % раствор натрия хлорида для инъекций | 4 часа | 24 часа |

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке).

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

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 500 мг + 500 мг действующих веществ (в пересчете на имипенем и циластатин соответственно) во флаконах из прозрачного, бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 20 мл, герметично укупоренных пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1 флакон 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


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.

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 Имипенем + 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, 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 23.08.2024 № 17708
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)


**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ПАО «Синтез»

Адрес: 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Электронная почта: info@binnopharmgroup.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ПАО «Синтез»

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Адрес электронной почты: info@binnopharmgroup.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(002200)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 18.04.2023

**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/