ЛП-№(004428)-(РГ-RU) от 26.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТиелВел, 250 мг + 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: имипенем + [циластатин].

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

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

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 ТиелВел показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3-х месяцев для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения его бактериальных возбудителей:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 vulgaris, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis, Fusobacterium spp.*;

– инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus* (пенициллиназо-продуцирующие штаммы).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лекарственная форма для внутривенного применения не должна вводиться внутримышечно!

Режим дозирования

Взрослые

При выборе дозы имипенема + [циластатина] для лечения взрослых пациентов следует основываться на данных о предполагаемой или подтвержденной чувствительности микроорганизма к имипенему, как показано в Таблице 1.

Рекомендации по дозированию имипенема + [циластатина] 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*»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Доза имипенема + [циластатина] 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 имипенема + [циластатина] для внутривенных инфузий взрослым пациентам с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	Доза имипенема + [циластатина] 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 пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекции режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина ≤90 мл/мин необходимо снижение дозы имипенема + [циластатина] 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:

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

для женщин:

$$0{,}85 \times (\text{значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин})$$

Таблица 2. Режим дозирования имипенема + [циластатина] 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 имипенема + [циластатина] для внутривенных инфузий, если предполагается	500 мг каждые	400 мг каждые	300 мг каждые	200 мг каждые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

или подтверждено, что инфекция вызвана чувствительными штаммами бактерий * º	6 часов	6 часов	6 часов	6 часов
	или			
	1000 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 12 часов
Доза имипенема + [циластатина] для внутривенных инфузий, если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий с промежуточной устойчивостью (см. раздел 5.1.)* º	1000 мг каждые 6 часов	750 мг каждые 8 часов	500 мг каждые 6 часов	500 мг каждые 12 часов

* Каждая доза имипенема + [циластатина] для внутривенных инфузий, меньше или равная 500 мг, должна вводиться внутривенно в течение 20–30 минут.
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 имипенем + [циластатин] для внутривенных инфузий за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 часов после инфузии имипенема + [циластатина] будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование имипенема + [циластатина] 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.

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим 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 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 режима дозирования не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ТиелВел у детей в возрасте до 3 месяцев и у детей с нарушением функции почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Для детей рекомендуется следующий режим 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. Имипенем + [циластатин] не рекомендуется для лечения менингита. При подозрениях на менингит необходимо назначение соответствующих антибиотиков.

Способ применения

Внутривенно капельно.

В рекомендациях по режиму дозирования имипенема + [циластатина] указано количество имипенема, подлежащего введению.

Расчет общей суточной дозы имипенема + [циластатина] 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 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).

– 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 часов 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– Пациенты с клиренсом креатинина <90 мл/мин.
– Пациенты, находящиеся на гемодиализе.
– Пациенты с заболеваниями центральной нервной системы.

Внутривенный путь введения препарата 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 в процессе лечения. Вследствие этого в процессе лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой, рекомендуется проводить периодические тесты на чувствительность к антибиотику сообразно клинической ситуации.

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности имипенема + [циластатина] в клинической практике препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к имипенему микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании региональных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Имеются данные о частичной перекрестной аллергии при применении имипенема + [циластатина] и других бета-лактамных антибиотиков – пенициллинов и цефалоспоринов. Для большинства антибиотиков группы бета-лактамов сообщалось о возможности развития тяжелых реакций (включая анафилаксию). Перед началом лечения препаратом следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики. При возникновении аллергической реакции на препарат 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 имипенема + [циластатина] 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 и проведение специфической терапии. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.

Антибактериальный спектр

Перед началом эмпирической терапии необходимо учесть спектр антибактериальной активности имипенема + [циластатина], особенно в случае состояний, угрожающих жизни пациента. Также, необходимо соблюдать осторожность в связи с вариабельной чувствительностью к препарату отдельных микроорганизмов, вызывающих, например, бактериальные инфекции кожи и мягких тканей. Применение имипенема + [циластатина] 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 имипенема + [циластатина]. Одновременное назначение с аминогликозидом может быть показано при вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в пределах разрешенных показаний для применения препарата (см. раздел 4.1.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 имипенема + [циластатина]. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система

Как и в случае применения других бета-лактамных антибиотиков, имелись сообщения о нежелательных 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 или отменить препарат.

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

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе, то есть по сути не содержит натрия.

Дети

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

Данных по безопасности и эффективности по применению препарата ТиелВел для внутривенного введения у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ганцикловир

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и имипенем + [циластатин], наблюдались генерализованные судороги. Эти препараты нельзя назначать одновременно, за исключением тех случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Пробенецид

Одновременное применение с пробенецидом сопровождается минимальным увеличением плазменной концентрации и периода полувыведения имипенема, в связи с чем одновременное применение пробенецида и имипенема + [циластатина] не рекомендуется.

Вальпроевая кислота

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

Антибиотики

Имипенем + [циластатин] не следует смешивать с другими антибиотиками, при этом разрешено одновременное – изолированное – введение с другими антибиотиками

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(например, аминогликозидами).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Имипенем и циластатин натрия проникают в небольших количествах в грудное молоко человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось.

Некоторые нежелательные реакции, связанные с применением препарата (например, галлюцинации, головокружение, сонливость и вертиго), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях имипенем + [циластатин] внутривенно вводился 1723 пациентам. Наиболее частыми системными нежелательными реакциями, 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 нежелательными реакциями 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

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: 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), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Инфекции и инвазии

Редко: псевдомембранозный колит, кандидоз.

Очень редко: гастроэнтерит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: эозинофилия.

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

Редко: агранулоцитоз.

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические реакции

Психические нарушения

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

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: судороги, миоклония, головокружение, сонливость.

Редко: энцефалопатия, парестезия, тремор, извращение вкуса.

Очень редко: обострение миастении, головная боль.

Частота неизвестна: ажитация, дискинезия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: снижение слуха.

Очень редко: вертиго, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: цианоз, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: тромбофлебит.

Нечасто: снижение артериального давления.

Очень редко: «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: одышка, гипервентиляция, боль в горле.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, рвота, тошнота. Тошнота и/или рвота при применении препарата чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией.

Редко: окрашивание зубов и/или языка.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: печеночная недостаточность, гепатит.

Очень редко: фульминантный гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь (в том числе экзантематозная)

Нечасто: крапивница, зуд.

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

Очень редко: гипергидроз, изменения структуры кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень редко: полиартралгия, боль в грудном отделе позвоночника.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: острая почечная недостаточность, олигурия/анурия, полиурия, изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть ошибочно принято за гематурию). Роль имипенема + [циластатина] в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: генитальный зуд.

Общие нарушения и реакции в месте введения

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

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

Лабораторные и инструментальные данные

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

Нечасто: положительный прямой тест Кумбса, увеличение протромбинового времени, снижение гемоглобина, повышение концентрации сывороточного билирубина, повышение концентрации сывороточного креатинина, повышение концентрации азота мочевины крови.

Дети

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специальной информации по лечению передозировки препарата нет. Имипенем + [циластатин] выводится при проведении 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 ТиелВел 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

бактерицидным действием по отношению к широкому спектру патогенных 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*),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Serratia spp., включая *S. marcescens.*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Bifidobacterium spp.,

Clostridium spp.,

Eubacterium spp.,

Peptococcus spp.,

Peptostreptococcus spp.,

Propionibacterium spp.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Bacteroides spp., включая *B. fragilis*,

Fusobacterium spp.

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Bacillus spp.,

Listeria monocytogenes,

Nocardia spp.,

Staphylococcus saprophyticus,

Streptococcus spp. групп C, G и Viridans.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Aeromonas hydrophila,

Alcaligenes spp.,

Capnocytophaga spp.,

Haemophilus ducreyi,

Neisseria gonorrhoeae, включая пенициллиназообразующие штаммы,

Pasteurella spp.,

Providencia stuartii.

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Prevotella bivia,

Prevotella disiens,

Prevotella melaninogenica,

Veillonella spp.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

После внутривенного введения раствора имипенема + [циластатина] в дозе 500 мг + 500 мг время достижения максимальной концентрации ($ТС_{max}$) в плазме составляет 20 минут для обоих компонентов. При этом максимальная концентрация ($С_{max}$) достигает значений от 21 до 58 мкг/мл для имипенема и от 21 до 55 мкг/мл для циластатина. После введения имипенема + [циластатина] в течение 4–6 часов $С_{max}$ имипенема снижается до значения 1 мкг/мл и ниже.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 20 % для имипенема и 40 % – для циластатина. При внутривенном введении имипенема + [циластатина] через каждые 6 часов пациентам с нормальной функцией почек кумуляции имипенема/циластатина в плазме или моче не наблюдали.

После внутривенного введения имипенема + [циластатина] в дозе 1 г были определены следующие средние значения концентрации имипенема в тканях и средах организма человека:

Ткань или среда	Концентрация имипенема мкг/мл или мкг/г	Время измерения (час)
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 ($Т_{1/2}$) для каждого из компонентов составляет 1 час. Примерно 70 % введенного внутривенно имипенема выводится почками в течение 10 часов. Концентрация имипенема в моче свыше 10 мкг/мл может сохраняться на протяжении 8 часов после внутривенного введения имипенема + [циластатина] в дозе 500 мг + 500 мг. Около 70–80 % циластатина выводится почками в течение 10 часов после внутривенного введения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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] порошок для приготовления раствора для инфузий поставляется в однодозовых флаконах и восстанавливается путем добавления во флакон подходящего растворителя (см. раздел 6.6.). Готовый раствор для инфузий сохраняет активность в течение 4 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 24 часов при хранении в холодильнике (5 ºС). Раствор имипенем + [циластатин] для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

В таблице ниже представлены данные по срокам использования инфузионного раствора имипенем + [циластатин], приготовленного на основе ряда инфузионных растворителей и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике:

Растворитель	Срок стабильности препарата	
	Комнатная температура (25 °С)	Холодильник (5 °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

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мг + 250 мг действующих веществ (в пересчете на имипенем и циластатин, соответственно) во флаконы вместимостью 10 мл, 20 мл прозрачного бесцветного стекла 1-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

2 гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1, 5, 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с разделительными перегородками или без них.

20, 25, 50, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в тару из гофрированного картона или в коробку из картона (для стационаров).

На тару из гофрированного картона или коробку из картона (для стационаров) наклеивают этикетку самоклеящуюся.

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

Приготовление раствора имипенем + [циластатин] для внутривенных инфузий

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 30 мл растворителя.

4) Для обеспечения количественного переноса содержимого флакона необходимо добавить во флакон 10 мл ранее извлеченного растворителя и тщательно встряхнуть. Повторите перенос полученной суспензии в емкость для инфузий.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5) Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

Цвет растворов имипенема + [циластатина] может варьировать от бесцветного до желтого (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 Таблице 3.

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

2) Выберите объем конечного инфузионного раствора (мл), требуемого для подходящей дозы имипенема + [циластатина], 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[1]	-	100
От ≥60 до <90	400/400[1]	20	80
От ≥30 до <60	300/300[1]	40	60
От ≥15 до <30	200/200[2]	10	50

[1] – следует использовать 2 флакона препарата имипенем + [циластатин] дозировкой 250 мг + 250 мг;

[2] – следует использовать 1 флакон препарата имипенем + [циластатин] дозировкой 250 мг + 250 мг.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

115184, г. Москва, пер. Озерковский, д. 12, этаж 1, помещ. I, ком. 9

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

E-mail: fsk@velpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24921
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11
Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80
E-mail: fsk@velpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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