ЛП-№(008053)-(РГ-RU) от 10.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Латипенем, 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).

Стерильная смесь действующих веществ имипенема моногидрата, циластатина натрия и вспомогательного вещества натрия гидрокарбоната в соотношении около 49:49:2.

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 белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Латипенем применяется для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, а также для эмпирической терапии инфекционного процесса еще до определения вызвавших его бактериальных возбудителей.

Препарат Латипенем 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), *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,*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 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

Режим дозирования

В рекомендациях по дозированию препарата Латипенем, представленных ниже, указано количество имипенема, подлежащего введению.

Расчет общей суточной дозы препарата Латипенем должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько введений в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов и функции почек.

Взрослые

При выборе дозы препарата 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 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.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Латипенем у взрослых пациентов с клиренсом креатинина ≥90 мл/мин.

Предполагаемая или подтвержденная чувствительность микроорганизма	**Доза препарата**
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Если предполагается или подтверждено, что инфекция вызвана штаммами бактерий или изолятом, чувствительными при увеличенной экспозиции (I) (EUCAST)	1000 мг каждые 6 часов

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина <90 мл/мин необходимо снижение дозы препарата, 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 × (значение клиренса креатинина, рассчитанное для мужчин)

Таблица 2. Режим дозирования препарата Латипенем у взрослых пациентов с нарушением функции почек.

	Клиренс креатинина (мл/мин)			
	≥90	От ≥60 до <90	От ≥30 до <60	От ≥15 до <30
Доза препарата, 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
Доза препарата, 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, 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 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] за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии препарата будет проводиться гемодиализ. Отсутствует достаточное количество информации, чтобы рекомендовать использование имипенема+[циластатина] у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 препарат 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 имипенема+[циластатина] пациентам, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог (см. раздел 4.4).

Пожилые пациенты

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

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.

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

Способ применения

Внутривенно (в/в) капельно.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ НЕ ДОЛЖНА ВВОДИТЬСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНО.

Препарат Латипенем вводят путем внутривенной инфузии. Доза препарата, 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.

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

4.3. Противопоказания

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- 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).
- Дети до 3 месяцев.
- Дети с нарушением функции почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с псевдомембранозным колитом; имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта; с клиренсом креатинина (КК) <90 мл/мин; находящихся на гемодиализе; страдающих заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС).

Особые указания

Внутривенный путь введения имипенема+[циластаина] предпочтительно использовать на начальных этапах лечения бактериального сепсиса, эндокардита и других тяжелых или угрожающих жизни инфекций, в том числе инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa,* и в случае значительных физиологических нарушений, например, шока.

Как и в случае с другими бета-лактамными антибиотиками, *Pseudomonas aeruginosa* может достаточно быстро выработать резистентность к имипенему+[циластатину] в процессе лечения. Поэтому при лечении инфекций, вызванных синегнойной палочкой, рекомендуется проводить периодические тесты на чувствительность к антибиотику сообразно клинической ситуации.

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности имипенем+[циластатин] рекомендуется использовать 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 имипенемом+[циластатином] следует тщательно расспросить пациента о предшествующих реакциях гиперчувствительности на бета-лактамные антибиотики; при возникновении аллергической реакции препарат 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(не карбапенемов) 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 воспалительные 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 введения препарата 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] для терапии подобных инфекций возможно в тех случаях, 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 имипенема+[циластатина] (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 Латипенем. Коррекции дозы не требуется.

Центральная нервная система (ЦНС)

Как и в случае других бета-лактамных антибиотиков, при применении имипенема+[циластатина] сообщалось о нежелательных реакциях со стороны 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 исходно имевшимися поражениями ЦНС (травмами головного мозга или судорогами в анамнезе) и/или у пациентов с нарушенной функцией почек, у которых возможна кумуляция препарата. Для предупреждения нежелательных реакций со стороны ЦНС следует строго

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

придерживаться рекомендуемых доз. У пациентов с судорожными расстройствами следует продолжать противосудорожную терапию. При возникновении тремора, миоклонии или судорог пациентов следует подвергнуть неврологическому обследованию и (по показаниям) назначить противосудорожную терапию, если она еще не была назначена. Если симптомы со стороны ЦНС сохраняются, то следует уменьшить дозу имипенема+[циластатина] или отменить препарат.

Имипенем+[циластатин] не следует вводить внутривенно пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после его инфузии будет проводиться гемодиализ.

Пациентам, которым проводится гемодиализ, применение имипенема+[циластатина] рекомендовано только в случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий. Каждый флакон содержит 1,6 ммоль (37,6 мг) натрия. Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

У пациентов, принимавших одновременно ганцикловир и имипенем+[циластатин], наблюдались генерализованные судороги. 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 имипенема+[циластатина] и пробенецида не рекомендуется.

Имеются описания клинических случаев, показывающих, 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 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).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на время лечения.

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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря MedDRA. Для оценки частоты развития нежелательных реакций используют следующие критерии: 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, включая отдельные сообщения) и частота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

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.

Нарушения со стороны психики: 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 лабиринтные нарушения: 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота, тошнота (тошнота и/или рвота при применении имипенема+[циластатина] чаще наблюдались у пациентов с гранулоцитопенией); редко – окрашивание зубов и/или языка; очень редко – геморрагический колит, боль в животе, изжога, глоссит, гипертрофия сосочков языка, гиперсаливация.

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

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Общие расстройства и нарушения 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Код АТХ: J01DH51

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Латипенем 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 имипенема+[циластатина] к расщеплению бактериальными бета-лактамазами обеспечивает его эффективность в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. и *Enterobacter* spp., устойчивых к действию большинства бета-лактамных антибиотиков.

Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности и не угнетает бета-лактамазу бактерий.

Антибактериальный спектр имипенема+[циластатина] охватывает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы.

Спектр противомикробной активности имипенема *in vitro* и *in vivo*, подтвержденный опытом клинического применения:

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* (*Enterococcus faecium* не чувствителен *in vitro*), *Staphylococcus aureus*, включая пенициллиназо-образующие штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, включая пенициллиназообразующие штаммы (метициллинорезистентные *Staphylococcus* spp. 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* spp., *Propionibacterium* spp.;

анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis, Fusobacterium* spp.

К имипенему+[циластатину] чувствительны *in vitro* (клиническая значимость не установлена):

аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes, Nocardia* spp., *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus* spp. групп C, G и группы *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,*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Prevotella melaninogenica, Veillonella spp.

In vitro действует синергидно с аминогликозидами в отношении некоторых клинических 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 минут 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

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

После в/в введения имипенема+[циластатина] 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	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 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. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Готовый раствор для инфузий, приготовленный с использованием подходящих растворителей (см. раздел 6.6), следует применить сразу после приготовления.

Раствор препарата Латипенем для внутривенных инфузий нельзя замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

500 мг+500 мг действующих веществ во флаконы вместимостью 20 мл, 30 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.
1 флакон с инструкцией по применению в пачке картонной.
10 флаконов с инструкцией по применению в коробке картонной.
Для стационаров:
- 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной;
- от 1 до 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

При приготовлении раствора препарата необходимо применять асептическую технику.

Для приготовления 100 мл раствора для инфузий содержимое флакона должно быть восстановлено путем добавления во флакон 10 мл подходящего растворителя:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 10 % раствор декстрозы, 5 % раствор декстрозы + 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы + 0,45 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы + 0,225 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы + 0,15 % раствор калия хлорида, 5 % раствор маннитола, 10 % раствор маннитола.

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 снова добавить во флакон 10 мл ранее извлеченного растворителя и тщательно встряхнуть. Повторите перенос полученной суспензии в емкость для инфузий.
5) Конечный инфузионный раствор необходимо встряхивать до получения прозрачного раствора.

Концентрация имипенема в готовом растворе для инфузии составляет 5 мг/мл.

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

Для пациентов с почечной недостаточностью уменьшение дозы имипенема+[циластатина] 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 имипенема+[циластатина], как показано в Таблице 3.

Таблица 3. Приготовление раствора имипенема+[циластатина]. Дозы.

Клиренс креатинина, мл/мин	**Доза имипенема+ [циластатина], 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

Инфузионный раствор следует визуально проверить на наличие видимых частиц и изменение окраски. Откажитесь от осуществления инфузии при обнаружении видимых частиц или изменении окраски.

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

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26946
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел.: +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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